

Sensoranordnung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Sensoranordnung für optische Messanordnungen, Verfahren zur Herstellung der Sensoranordnung sowie Verfahren zur Aufbringung von Flüssigkeitsproben auf eine Sensoranordnung.

Ein aktueller Ansatz zur Wirkstoffsuche besteht darin, eine große Anzahl diverser chemischer Verbindungen mittels automatisierter Syntheseapparaturen zu erzeugen. Diese Vielzahl an unterschiedlichen Strukturen wird dann auf Bindung mit Interaktionspartnern, die häufig Biomakromoleküle wie Proteine darstellen, getestet. Ein automatisiertes Verfahren, das auf diese Weise eine große Zahl von Proben sichtet, wird auch als High Throughput Screening bzw. Hochdurchsatz-Screening bezeichnet.

Aufgrund der biologischen Streuung der Messergebnisse bei Bindungsstudien ist es dabei besonders wichtig, für sämtliche Verbindungen beim Bindungstest exakt dieselben Bedingungen zu realisieren. Daher sollte der Test im Idealfall für sämtliche Proben möglichst gleichzeitig und mit derselben Lösung des zu untersuchenden Interaktionspartners durchgeführt werden, um Alterungseffekte und Temperaturdriften sowie unterschiedlich lange Bindungszeiten für die Verbindungen auszuschließen. Aufgrund der aufwendigen Verfahren zur Aufreinigung von Biomakromolekülen sollten die für den Test benötigten Mengen möglichst gering gehalten werden.

Neben der Parallelisierung der Messung ist eine Miniaturisierung der Mess- oder Sensorfelder in der Messvorrichtung von großer Bedeutung, um die Anzahl der Sensorfelder und deren Dichte zu erhöhen und so durch die

Parallelisierung der Messung nicht nur zu vergleichbareren Ergebnissen sondern auch zu einer drastischen Erhöhung der Anzahl der Messungen pro Zeiteinheit zu gelangen.

5 Hierbei eingesetzte Methoden basieren häufig auf optischen Messverfahren. Neben optischen Verfahren, die ein Durchstahlen der Probe erfordern, sind reflexionsoptische Verfahren bekannt, die Strahlung, die zumindest teilweise an einer Grenzschicht reflektiert wurde, zur Untersuchung der
10 Probe heranziehen.

Eine dieser reflexionsoptischen Methoden ist die Interferometrie, speziell für Bindungsuntersuchungen wird die Reflektometrische Interferenzspektroskopie (RIfS) verwendet.

15

Eine weitere, besonders effektive Methode zur Durchführung von Bindungstests ist die Oberflächenplasmonenresonanz-Spektroskopie (abgekürzt SPR, von englisch: Surface Plasmon Resonance). Bei SPR wird ein Interaktionspartner (z.B.
20 Ligand) auf einer Metalloberfläche immobilisiert und dessen Bindung an einen anderen Interaktionspartner (z.B. Rezeptor) nachgewiesen. Dazu wird ein optischer Träger (meist ein Prisma) mit Gold beschichtet und der Intensitätsabfall des intern im Prisma reflektierten Lichtes als Funktion des
25 eingestellten Winkels oder als Funktion der Wellenlänge detektiert (Kretschmann-Anordnung). Nachgewiesen wird letztendlich eine Brechungsindexänderung des Mediums auf der der Goldschicht gegenüberliegenden Seite, die auftritt, wenn Moleküle an die Oberfläche binden.

30

Fig. 1a zeigt schematisch die sogenannte Kretschmann-Geometrie, die vielfach zur Messung des SPR-Effektes benutzt wird. Hier wird eine auf einem Prisma 1.20 befindliche dünne

Goldschicht 1.2 mit der zu untersuchenden Lösung 1.5 in benetzenden Kontakt gebracht. Auf der Goldschicht immobilisierte Liganden tragen das Bezugszeichen 1.3, während mögliche Interaktionspartner in der Lösung das Bezugszeichen 1.4 tragen. Gemessen wird üblicherweise die Intensität des intern an den Grenzschichten Glas/Gold/Flüssigkeit reflektierten Lichtes entweder als Funktion des Einfallswinkels ϑ oder als Funktion der Wellenlänge λ . Bei geeigneter Resonanzbedingung nimmt die Intensität des reflektierten Lichtes stark ab. Die Energie des Lichtes wird dann umgewandelt in Elektronen-Ladungsdichtewellen (Plasmonen) entlang der Grenzschicht Gold/Flüssigkeit. Die Resonanzbedingung lautet näherungsweise (aus Kapitel 4, "Surface Plasmon Resonance" in G. Ramsay, Commercial Biosensors, John Wiley & Sons (1998):

$$\frac{2\pi}{\lambda} n_{prism} \sin \vartheta \approx \frac{2\pi}{\lambda} \sqrt{\frac{n_{metal}^2(\lambda) n_{sample}^2}{n_{metal}^2(\lambda) + n_{sample}^2}}$$

Dabei ist n_{prism} der Brechungsindex des Prismas, n_{metal} der komplexe Brechungsindex der Metallschicht und n_{sample} derjenige der Probe. ϑ und λ sind Einfallswinkel und Wellenlänge des eingestrahlten Lichtes. Die Wellenlängenspektren (Fig. 1b) beziehungsweise die Winkelspektren (Fig. 1c) zeigen eine Abnahme der Intensität in dem Wellenlängenbereich beziehungsweise in dem Winkelbereich, bei dem die oben aufgeführte Resonanzbedingung erfüllt ist. Durch Veränderung des Brechungsindex in der Lösung n_{sample} wird die Resonanzbedingung verändert, wodurch sich die Resonanzkurven verschieben. Der Wert der Verschiebung ist für kleine Veränderungen im Brechungsindex linear zu dieser Änderung (für größere Änderungen kann nötigenfalls eine Kalibrierung

erfolgen). Da das reflektierte Licht nur wenige 100 nm in die Flüssigkeit eindringt, wird lokal in diesem Bereich die Brechungsindexänderung gemessen. Wenn die in der Lösung befindlichen Zielmoleküle (z.B. Proteine) 1.4 an geeignete Interaktionspartner 1.3, die auf der Oberfläche immobilisiert sind, binden (d.h. sich ein Assoziations-Dissoziationsgleichgewicht einstellt), erhöht sich lokal die Konzentration des Zielmoleküls an der Oberfläche, die dann als Brechungsindexänderung nachgewiesen werden kann.

10

Um die Eingangs erwähnten Bestrebungen zur Parallelisierung und Miniaturisierung erfüllen zu können, ist es wünschenswert eine Vielzahl von Sensorfeldern auf einem Substrat bereitzustellen.

15

Die einzelnen Sensorfelder sollten durch lichtabsorbierende Bereiche voneinander getrennt werden, wobei diese Trennung z.B. durch absorbierende Lacke realisiert werden kann. Sinn dieser lichtabsorbierenden Bereiche ist es, einen Kontrast zu erzeugen, der es bei der Abbildung der Sensoranordnung auf einen ortsauflösenden Detektor erlaubt, die Bildbereiche den Sensorfeldern zuordnen zu können.

20

Ein solches Substrat 2.10 mit Sensorfeldern 2.15 und Trennmitteln 2.16 ist in Fig. 2a gezeigt. Dieses Substrat 2.10 wird dann mittels einer Indexanpassungsschicht 2.11 (z.B. Indexanpassungsöl) auf ein Prisma 2.12 gesetzt. Über das Prisma 2.12 kann dann Strahlung eingekoppelt werden, die im geeigneten Winkelbereich auf die Sensorfelder auftreffen kann, sowie die reflektierte Strahlung wieder ausgekoppelt werden (siehe Fig. 2b). Dem Prisma 2.12 ist eine Abbildungsoptik (nicht abgebildet) nachgeordnet, welche die reflektierte Strahlung auf einen geeigneten Sensor, z.B.

25

30

einen CCD-Chip wirft. Dies ist schematisch in Fig. 2c gezeigt, wo die Zuordnung zwischen den Sensorflächen 2.15 und entsprechenden Pixelbereichen 2.17 auf dem CCD-Sensor 2.510 abgebildet ist.

5

WO-A-01/63256 offenbart solche lichtabsorbierenden Bereiche als Trennmittel, wobei als geeignete Materialien absorbierende Metall- oder Halbleiterschichten oder Polymere (z.B. Photolack, Silizium) vorgeschlagen werden. Hierbei
10 sollen die Trennmittel eine Dicke von 10 bis 5000 µm aufweisen.

Die Erhöhung der Dichte der Sensorfelder führt dazu, dass die Fläche der Sensorfelder kleiner wird. Bei dem Versuch,
15 kompakte Sensoranordnungen mit Photolack als Trennmittel herzustellen, zeigten sich die folgenden Schwierigkeiten:

- Die geometrische Dicke des Lackes von einigen µm erzeugt eine Kante, die aufgrund der Oberflächenspannung der
20 Messlösung Gasbläschen an diesen Kanten hervorruft. Offenbar stellt das Aspektverhältnis Schichtdicke:Durchmesser dabei eine Rolle, da dieser Effekt bei größeren Feldern nicht beobachtet wurde. Auch der Zusatz von Benetzungsverbessern schafft hier keine zuverlässige Abhilfe. Dies ist in Fig. 3
25 gezeigt. Hier ist schematisch der Querschnitt durch eine Sensoranordnung gezeigt, wobei 3.3 das Substrat bezeichnet, 3.2 die Photolackschicht, die als Trennmittel eingesetzt wird, und 3.1 die Messlösung. In den freien Bereichen zwischen den Trennmitteln 3.2 befinden sich die Sensorfelder.
30 In einigen dieser Bereiche sind Gasbläschen 3.4 gefangen.

- Bei der Strukturierung von dicken Schichten (dick bedeutet hier die Größenordnung 10µm oder etwas darüber) vermindert

sich die Kantenqualität, d.h. wird der Lack häufig unterwandert, wie in Fig. 4 gezeigt. 4.1 bezeichnet hierbei eine Photomaske für die Strukturierung eines Lacks 4.2 auf einem Substrat 4.3. Die unterwanderten Bereiche 4.5, die sich
5 unter Vorständen 4.4 befinden, werden später bei der Goldbedampfung nicht mit Metall beschichtet und führen bei der späteren Messung in der SPR-Meßapparatur zur Totalreflexion, und verschlechtern somit das SPR-Signal.

- 10 Die Verwendung von dünneren Lackschichten ist nicht möglich, da dann kein ausreichender Kontrast zwischen den Sensorfeldern und den Trennbereichen geschaffen wird.

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde,
15 eine funktionsfähige Sensoranordnung der oben beschriebenen Art bereitzustellen, deren Sensorfelder durch Trennmittel abgegrenzt sind, die in wesentlich geringerer Dicke gegenüber den im Stand der Technik bekannten Trennmitteln gebildet werden können, vorzugsweise mit einer Dicke kleiner als 1 µm.

20

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des Patentanspruchs 1 bzw. die Gegenstände der nebengeordneten Ansprüche gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind Gegenstand der abhängigen Ansprüche.

25

Erfindungsgemäß ist eine die Trennbereiche bildende Trennmittelschicht zumindest in einem ersten Bereich, der an die Grenzfläche zwischen der Trennmittelschicht und dem Substrat grenzt, so ausgebildet, dass an der Grenzfläche
30 zwischen der Trennmittelschicht und dem Substrat eine Reflektivität kleiner 0,5 bewirkt wird. Ferner ist die Trennmittelschicht zumindest in einem zweiten Bereich, der über dem ersten Bereich auf der dem Substrat abgewandten

Seite liegt, so ausgebildet, dass eine Extinktion größer 0,95 bewirkt wird.

Die beiden Bereiche können Teil einer einheitlichen Schicht sein, oder durch zwei verschiedene, übereinander vorgesehene Schichten bereitgestellt werden.

Durch das Schaffen einer Reflektivität von kleiner 0,5 an der Grenzfläche und gleichzeitig die Erzielung einer Extinktion von größer 0,95 in dem Bereich darüber, kann ein ausreichender Kontrast zwischen den Trennmitteln und den Sensorflächen geschaffen werden, selbst bei geringer Schichtdicke. Durch die erfindungsgemäße Ausbildung der Trennmittelschicht mit den zwei genannten Bereichen ist es insbesondere möglich die Dicke der Trennmittelschicht so zu verkleinern, dass die oben genannten Probleme nicht auftreten. Damit ist es wiederum möglich Sensoranordnungen zu schaffen, welche eine große Dichte an Sensorfeldern haben, z.B. größer als 250 Felder pro cm^2 .

Durch die Sensoranordnungen mit hoher Sensorfelddichte können effiziente Hochdurchsatzmessungen mit Sensorplatten, die beispielsweise etwa 10000 Felder tragen, durchgeführt werden, deren Gesamtfläche weniger als 20 cm^2 beträgt, im Gegensatz zu herkömmlichen Sensorplatten, die bei gleicher Feldanzahl um ein bis zwei Größenordnungen größer sind. Durch die großen Flächenabmessungen bei herkömmlichen Sensorplatten sind die zugehörigen optischen Messanordnungen (d.h. Linsensysteme) sehr groß, d.h. es sind Linsen mit Durchmessern größer 15 cm notwendig, sowie entsprechend große Linsenabstände von bis zu mehreren Metern. Damit sind die herkömmlichen Messanordnungen sehr teuer, da die optischen Komponenten speziell angefertigt werden müssen, und sehr unpraktisch, da die Anordnungen ganze Räume einnehmen.

Demgegenüber ist es mit den Sensoranordnungen mit hoher Sensorfelddichte möglich, eine kompakte optische

Messanordnung einzusetzen, welche aus handelsüblichen Optikkomponenten aufgebaut sein kann, und welche bequem auf einem Labortisch Platz findet.

- 5 Ein weiterer Vorteil der hohen Felddichte liegt im reduzierten Bedarf an in Lösung befindlichen Zielmolekül, wie Protein. Gerade die Menge an verfügbarem Protein stellt häufig eine kritische Größe dar.
- 10 Die vorliegende Erfindung wird nun anhand von bevorzugten Ausführungsformen beschrieben, wobei auf die Figuren Bezug genommen wird, in welchen:
- 15 Fig. 1 schematisch eine SPR-Messanordnung und charakteristische Resonanzkurven zeigt;
- Fig. 2 eine Sensorplatte mit Sensorfeldern und Trennbereichen zeigt;
- 20 Fig. 3 die Problematik der Gasblasenbildung bei herkömmlichen Sensoranordnungen veranschaulicht;
- Fig. 4 die Problematik der Unterätzung bei herkömmlichen Sensoranordnungen veranschaulicht;
- 25 Fig. 5 graphisch den Zusammenhang zwischen Brechungsindex, Extinktionskoeffizient und Reflektivität veranschaulicht;
- 30 Fig. 6 schematisch ein Verfahren zur Herstellung einer Sensoranordnung zeigt;
- Fig. 7 Reflektivitätsmessungen an erfindungsgemäßen Sensoranordnungen zeigt;
- 35 Fig. 8 SPR-Messungen an erfindungsgemäßen Sensoranordnungen zeigt;
- Fig. 9 Reflektivitätsspektren für Siliziumschichten zeigt;
- 40

Fig. 10 Reflektivitätsspektren für Titan und Zweischichtsysteme aus Titan und Silizium zeigt;

5 Fig. 11 schematisch den Querschnitt durch eine Anordnung von Übertragungstiften zeigt, welche dafür vorgesehen sind Flüssigkeitsproben auf die Sensorfelder einer Sensoranordnung aufzubringen;

10 Fig. 12 schematisch die Übertragung von Flüssigkeitsproben auf Sensorfelder zeigt;

Fig. 13a eine Perspektivansicht einer Sensoranordnung zeigt; und

15 Fig. 13b und 13c schematische Querschnittsansichten von Ausführungen der Trennmittelschicht nach der vorliegenden Erfindung.

20 Nun wird anhand der Figur 13 eine Ausführung der vorliegenden Erfindung beschrieben. Es sei erwähnt, dass die Ausführung in Zusammenhang mit SPR beschrieben wird, was auch eine bevorzugte Anwendung der Erfindung ist. Die Erfindung ist jedoch nicht auf SPR beschränkt, da die erfindungsgemäßen
25 Sensoranordnungen für alle Messsysteme eingesetzt werden können, in welchen Reflektionsmessungen an Sensorfeldern durchgeführt werden.

Die Sensoranordnung 13.1 umfasst ein strahlungsleitendes
30 Substrat 13.9, das eine erste und eine zweite Oberfläche aufweist. Die erste Oberfläche 13.2 ist eine Strahlungsdurchtrittsfläche, durch welche Strahlung eines vorgegebenen Wellenlängenbereichs in das Substrat 13.9 eingekoppelt bzw. aus dem Substrat 13.9 ausgekoppelt werden
35 kann. Diese Strahlungsdurchtrittsfläche wird typischerweise mittels einer Indexanpassungsschicht mit einem Prisma verbunden, wie in Fig. 2 gezeigt, sofern das Prisma nicht selbst das Substrat darstellt. Durch das Prisma wird Strahlung zum Substrat 13.9 geführt bzw. von ihm weggeführt.

Im Beispiel der Fig. 13 ist die Sensoranordnung als flaches Plättchen ausgeführt, was zwar bevorzugt ist, aber nicht zwingend.

5

Für SPR-Messungen an Goldoberflächen kann der interessierende Wellenlängenbereich im langwelligen Bereich des sichtbaren Spektrums bis hin in das Nah-Infrarot liegen, beispielsweise zwischen 500 und 1500 nm liegen.

10

Auf der zweiten Oberfläche 13.3 ist eine Vielzahl von Sensorfeldern 13.4 vorgesehen, welche ausgebildet sind, um aus dem Substrat 13.9 kommende Strahlung des vorgegebenen Wellenlängenbereichs, die in einem vorbestimmten

15

Winkelbereich einfällt, zu reflektieren. Diese Sensorfelder sind z.B. mit Gold (siehe 13.6 in Fig. 13b) oder einem anderen SPR-geeigneten Material beschichtete Bereiche, in welchen Oberflächenplasmonen angeregt werden können. Für SPR-Messungen auf Goldoberflächen kann der interessierende

20

Winkelbereich zwischen 55 und 80 Grad liegen.

Für RIfS dient eine chemisch modifizierte Glasoberfläche als Sensorfeld, der Winkel für die Reflexion ist hier deutlich kleiner als bei SPR.

25

Auf der zweiten Oberfläche 13.3 sind ferner Trennbereiche 13.5 zur Trennung der einzelnen Sensorfelder 13.4 von den jeweils benachbarten Sensorfeldern 13.4 vorgesehen. Die Trennbereiche 13.5 sind ausgebildet aus dem Substrat 13.9 kommende Strahlung des vorgegebenen Wellenlängenbereichs, die in dem vorbestimmten Winkelbereich einfällt, zu absorbieren, um in der an den Sensorfeldern 13.4 reflektierten Strahlung einen Kontrast zwischen den Sensorfeldern 13.4 und den Trennbereichen 13.5 zu erzeugen.

35

Die Trennbereiche 13.5 sind durch eine Trennmittelschicht 13.10 (siehe Fig. 13b) auf der zweiten Oberfläche 13.3 des

Substrats 13.9 gebildet. Dabei bewirkt die Trennmittelschicht 13.10 zumindest in einem ersten Bereich 13.8, der an die Grenzfläche zwischen der Trennmittelschicht 13.10 und dem Substrat 13.9 grenzt, für aus dem Substrat kommende Strahlung des vorgegebenen Wellenlängenbereichs, die in dem vorbestimmten Winkelbereich einfällt, an der Grenzfläche zwischen der Trennmittelschicht 13.10 und dem Substrat 13.9 eine Reflektivität kleiner 0,5, vorzugsweise kleiner 0,25.

Gleichzeitig bewirkt die Trennmittelschicht 13.10 zumindest in einem zweiten Bereich 13.7, der über dem ersten Bereich 13.8 auf der dem Substrat 13.9 abgewandten Seite liegt, für Strahlung des vorgegebenen Wellenlängenbereichs eine Extinktion von größer 0,95.

Durch die Reflektivität von kleiner 0,5 wird bewirkt, dass an den Trennbereichen höchstens 50% der einfallenden Strahlung reflektiert wird, während an den Sensorfeldern (außerhalb der SPR-Resonanz) eine Reflektivität von annähernd 1 herrscht.

Durch die Extinktion zumindest im zweiten Bereich, vorzugsweise in der gesamten Schicht 13.10, wird verhindert, dass nennenswerte Strahlungsmengen durch die Schicht 13.10 transportiert werden, an der Oberseite der Schicht reflektiert werden, und dann nach dem erneuten Durchlaufen der Schicht wieder in das Substrat 13.9 gebrochen werden. Somit wird insgesamt gewährleistet, dass ein guter Kontrast zwischen den Trennbereichen und den Sensorfeldern geschaffen wird.

Der erste und der zweite Bereich 13.7, 13.8 können zu einer einheitlichen Schicht 13.10 gehören. In diesem Fall besteht die Schicht 13.10 aus einem Material, das sowohl die geforderte Reflektivität als auch die geforderte Extinktion erzielen kann. Die Reflektivität hängt im wesentlichen von den Brechungsindices der sich an der Grenzfläche begegnenden Materialien, die Extinktion vom Extinktionskoeffizienten des Materials der Trennmittelschicht ab. Dabei ist aber zu

beachten, dass der Extinktionskoeffizient der Imaginärteil des komplexen Brechungsindex des Trennmittelmaterials ist, also auch bei der Reflektivität eingeht.

- 5 Zunächst betrachte man die Einstellung der Reflexion: Bei der Reflexion von Licht an der Grenzfläche zwischen zwei Medien unterschiedlichen Brechungsindices (n_0 : Brechungsindex auf der einfallenden Seite, also das Substrat 13.9, n_1 : Brechungsindex des Mediums in dem das Licht gebrochen wird, also die Trennmittelschicht 13.10) gibt es für p-
- 10 polarisiertes Licht den sogenannten Brewsterwinkel, bei dem das Licht vollständig in das Medium eindringt, die Reflexion also verschwindet (siehe Fig. 5a).
- 15 Formelmäßig ist der Brewsterwinkel folgendermaßen aus den Werten der Brechungsindices berechenbar: $\tan(\theta_B) = n_1 / n_0$.

Bei SPR-Messungen verwendet man p-Polarisiertes Licht. Sieht man den SPR-Winkel θ_{SPR} aus den restlichen experimentellen

20 Bedingungen gegeben an, und gibt man den Brechungsindex des Substrates n_0 vor, so ist der Brechungsindex der Trennmittelschicht n_1 optimal zu wählen als

$$n_1 = n_0 \tan(\theta_{SPR})$$

25

Dann dringt also sämtliches Licht in die Trennmittelschicht ein.

Allerdings ist die Physik an der Grenzfläche zwischen zwei

30 Medien, bei denen eines der Medien absorptive Eigenschaften hat, d.h. einen nicht verschwindenden Extinktionskoeffizienten, auf die obige Weise nicht korrekt beschrieben.

35 Korrekterweise muss die Fresnelsche Formel für die Reflexion von p-polarisiertem Licht herangezogen werden. Demnach

beträgt das Amplitudenverhältnis von reflektiertem Licht zu einfallendem Licht:

$$r = \frac{\tan(\theta_0 - \theta_1)}{\tan(\theta_0 + \theta_1)}$$

5 und daraus ergibt sich der Reflexionskoeffizient:

$$R = rr^*$$

10 Wobei θ_0 der Einfallswinkel und θ_1 der Winkel des gebrochenen Strahls ist. Der Einfallswinkel ist der SPR-Winkel und der Winkel des gebrochen Strahls ergibt sich aus dem Brechungsgesetz.

$$n_0 \sin(\theta_0) = n_1 \sin(\theta_1)$$

15

Bei einem Material mit Extinktion (z.B. Metallen) ist dann n_1 komplex, d.h.

$$n_1 = n_{1r} - i\kappa$$

20

wobei n_{1r} der reelle Brechungsindex ist, und κ der Extinktionskoeffizient. Aus dem Brechungsgesetz folgt, dass der berechnete Winkel θ_1 ebenfalls komplex sein muss. Trägt man nun den Reflexionskoeffizienten R , z.B. bei festem
25 Einfallswinkel $\theta_0 = \theta_{SPR} \sim 66^\circ$ und vorgegebenem Brechungsindex des Substrates (hier: $n_1 \sim 1,5$) gegen Realteil und Imaginärteil des Brechungsindex auf, so erhält man Fig. 5b.

Aufgetragen ist in diesem Plot der Reflexionskoeffizient R
30 (von 0 bis 5%) gegen den Realteil des Brechungsindex (von 2 bis 6) und den Extinktionskoeffizient κ (von 0 bis 2,5). Man erkennt: um die Reflektivität zu verringern sollte der Realteil des Brechungsindex zwischen 2 und 6 liegen, und der Extinktionskoeffizient sollte kleiner als 2 sein. Man erkennt
35 also, dass der Extinktionskoeffizient nicht zu groß werden

darf, da damit zwar die Extinktion vergrößert wird, aber die Reflektivität sich auch erhöht.

5 Eine Untergrenze für den Extinktionskoeffizienten κ ergibt sich aus der Überlegung, dass eine Schichtdicke von $1\mu\text{m}$ ausreichen sollte, um 95 % des Lichtes zu absorbieren, was wünschenswert ist um zu gewährleisten, dass die Reflexionsspektren der Sensorfelder nicht wesentlich von denen der Trennmittel bei der Bindungsmessung beeinträchtigt
10 wird. Die bevorzugte Untergrenze ist dann 0.1.

Es ist aus Gründen der leichteren Herstellung wünschenswert, dass das einheitliche Material der Schicht 13.10 ein aufdampfbares Material ist. Vorzugsweise ist es Titan oder
15 Germanium, welche für Substratmaterialien mit Brechungsindex zwischen 1.3 und 1.8, einem Winkelbereich zwischen 55° und 80° , sowie einem Wellenlängenbereich zwischen 500 und 900 nm die gewünschte Reflexion und Extinktion für die gewünschte Polarisationsrichtung aufweisen, wenn eine Schichtdicke von
20 $D=200\text{ nm}$ für die Schicht 13.10 gewählt wird.

Im Zusammenhang mit Titan sei bemerkt, dass dieses Material im Bereich der SPR-Technik als haftungsvermittelndes Material zwischen Gold und Glassubstraten bekannt ist. Allerdings wird
25 es dabei in sehr dünnen Schichten von nur wenigen nm aufgebracht, und gerade deswegen verwendet, weil es keine merkliche Dämpfung der Strahlung bewirkt, von der gewünscht wird, dass sie möglichst vollständig die Goldschicht erreicht, um dort Plasmonen anzuregen. Dies ist im
30 vollkommenen Gegensatz zum Prinzip der vorliegenden Erfindung, ein Material für die Trennmittelschicht zu verwenden, das eine starke Dämpfung bewirkt.

Alternativ zur Verwirklichung der zwei Bereiche in einer
35 Einschichtstruktur, kann die Erfindung auch in einer Mehrschichtstruktur ausgeführt werden. Dabei gehört der erste Bereich 13.8 zu einer ersten, von der Trennmittelschicht 13.10 umfassten Schicht 13.11 (siehe Fig. 13c), und der zweite Bereich 13.7 zu einer zweiten, von der

Trennmittelschicht 13.10 umfassten und von der ersten Schicht 13.11 verschiedenen Schicht 13.12. In der in Fig. 13c gezeigten Ausführung dient die Schicht 13.11 dazu, die Reflektivität unter 0.5 zu bringen, und die Schicht 13.12 dient dazu, die gewünschte Extinktion zu bewirken. Es sei angemerkt, dass sich zwischen den Schichten 13.11 und 13.12, sowie über der Schicht 13.12 noch weitere Schichten befinden können, was aber der Einfachheit nicht gezeigt ist.

- 10 Die erste Schicht 13.11 umfasst vorzugsweise Silizium oder Germanium, welche bei einem für das Substrat zwischen 1.2 und 1.8 liegenden Brechungsindex beide eine niedrige Reflektivität aufweisen. Die zweite Schicht 13.12 umfasst vorzugsweise Germanium, oder ein Metall, wiederum
15 vorzugsweise Titan oder Chrom.

Der erste und zweite Bereich 13.8, 13.7, welche die gleiche Dicke wie die erste bzw. zweite Schicht 13.11, 13.12 haben können, oder eine kleinere, weisen vorzugsweise jeweils eine
20 Dicke von höchstens 1 μm auf. Dadurch kann die Trennmittelschicht 13.10 eine Dicke D von 2 μm oder mehr haben. Bevorzugt wird, dass die Trennmittelschicht 13.10 eine Dicke D von höchstens 1 μm aufweist.

- 25 Es wird ferner bevorzugt, dass der zweite Bereich 13.7 eine Dicke von mehr als 70 nm, vorzugsweise von mehr als 200 nm aufweist. Der erste Bereich 13.8 soll eine Dicke von mehr als 10 nm, vorzugsweise von mehr als 20 nm aufweisen. Der erste und zweite Bereich zusammen sollen eine Dicke von mindestens
30 80 nm aufweisen, vorzugsweise von mindestens 100 nm und besonders bevorzugt von mindestens 200 nm.

Durch die vorliegende Erfindung ist es möglich, Trennmittelschichtdicken D von höchstens 2 μm , insbesondere
35 kleiner 1 μm herzustellen. Damit kann wiederum eine Verkleinerung der Sensorfeldabmessungen verwirklicht werden, ohne die eingangs genannten Probleme der Blasenbildung oder Unterätzung. Die Form der Sensorfelder kann dabei beliebig

gewählt werden, z.B. rechteckig (wie in Fig. 13 angedeutet) oder rund (wie in Fig. 7 gezeigt). Sensorfelder mit einem Durchmesser bzw. einer Diagonalen von 100 µm oder weniger sind realisierbar. Die Sensorfelder haben bevorzugt jeweils
5 eine Flächenausdehnung von kleiner oder gleich $6.2 \times 10^{-4} \text{ cm}^2$.

Die Flächendichte der Sensorfelder kann gegenüber dem Stand der Technik deutlich erhöht werden und beträgt vorzugsweise 250 Felder pro cm^2 oder mehr. Durch die Möglichkeit, kleine
10 Sensorfeldflächen und hohe Flächendichten bereitzustellen, kann eine erfindungsgemäß ausgestaltete Sensoranordnung bei etwa 10000 Sensorfeldern eine Gesamtfläche von kleiner oder gleich 20 cm^2 haben.

15 Dadurch ist es wiederum möglich eine gegenüber bisherigen Messanordnungen stark verkleinerte Messanordnung zu schaffen, welche zudem mit handelsüblichen optischen Elementen ausgestattet werden kann, d.h. keine Sonderanfertigungen erfordert. Eine solche optische Messanordnung kann dann eine
20 Fläche von 1- 2 m^2 und eine Höhe von ungefähr 1 m haben, um bequem auf einem Labortisch oder dergleichen Platz zu finden. Die grundsätzliche Messanordnung kann dann wie in Fig. 2 aufgebaut sein, d.h. neben der Sensoranordnung 2.10 ist ein optisches Mittel, z.B. die Indexanpassungsschicht 2.11
25 und das Prisma 2.12 vorgesehen, zum Einkoppeln von Strahlung des interessierenden Wellenlängenbereichs in das Substrat der Sensoranordnung durch die erste Oberfläche, mit einem Winkel innerhalb des interessierenden Winkelbereichs, und zum Auskoppeln der von den Sensorfeldern reflektierten Strahlung.
30 Ferner ist eine Strahlungsquelle (nicht abgebildet) vorzusehen, um dem optischen Mittel Strahlung des vorgegebenen Wellenlängenbereichs zuzuführen, sowie ein Detektor (siehe Fig. 2c), der angeordnet ist, um die aus dem optischen Mittel ausgekoppelte und von den Sensorfeldern
35 reflektierte Strahlung zu erfassen.

Sensoranordnungen nach der vorliegenden Erfindung können auf jede geeignete oder gewünschte Art hergestellt werden. Vorzugsweise geschieht die Aufbringung der Trennmittelschicht durch Aufdampfen, da sich damit dünne Schichten kleiner 1µm in guter Qualität herstellen lassen.

Fig. 6 zeigt schematisch ein Verfahren der Herstellung.

Zunächst wird eine strukturierbare Lackschicht 6.3 auf dem Substrat 6.4 aufgebracht. Dann wird die Lackschicht 6.3

mittels Belichtung durch eine geeignete Maske 6.2 strukturiert, um die freien Bereiche zu definieren (Fig. 6a). Danach wird der Lack entfernt, so dass nur an den Stellen der freien Bereiche Lack verbleibt, wie in Fig. 6b gezeigt.

Danach werden ein oder mehr erste Materialien 6.5 zur Bildung

des ersten Bereichs (13.8 in Fig. 13) und anschließend eines oder mehr zweiter Materialien zur Bildung des zweiten

Bereichs (13.7 in Fig. 13) aufgedampft, siehe Fig. 6c. In Fig. 6d ist die Durchführung eines Lift-Off gezeigt, um den an den freien Bereichen befindlichen und beschichteten Lack

abzuheben, so dass an den freien Bereichen das Substrat freigelegt wird. Schließlich erfolgt der Schritt des

Aufbringens einer SPR-geeigneten Schicht 6.6, z.B. aus Gold, zumindest in den freien Bereichen, um die Sensorfelder zu bilden. Vorzugsweise wird auch die Trennmittelschicht mit der SPR-fähigen Schicht versehen, da dies den Herstellungsablauf vereinfacht und damit gleichzeitig ein Schutz für die Trennmittelschicht geschaffen wird.

Als Alternative zu dem beschriebenen Verfahren können die in Fig. 6a und 6b gezeigten Schritte auch durch das Aufbringen einer strukturierten Lackschicht mittels Siebdrucktechnik ersetzt werden, wobei die nachfolgenden Schritte 6c-6e die gleichen bleiben.

Anstatt der bisher beschriebenen Verfahren kann zur Strukturierung auch ein Ätzverfahren eingesetzt werden. Dieses umfasst das Aufdampfen des Trennmittelmaterials homogen über dem ganzen Substrat. Anschließend werden mittels
5 strukturierbarem Lack die späteren Trennbereiche geschützt. Dies kann beispielsweise lithographisch oder durch Siebdruck erfolgen. Danach erfolgt das Freilegen der Sensorfelder durch selektives Ätzen und Ablösen des Schutzlacks.

10 Fig. 7 zeigt Reflektivitätsmessungen für eine Ausführung der Erfindung, bei welcher die Trennmittelschicht durch eine einheitliche Schicht aus Titan oder Germanium gebildet war. Die obere Hälfte zeigt eine Abbildung des Bildes im Detektor (siehe Fig. 2c), wobei die hellen Felder den Sensorfeldern
15 entsprechen, und der schwarze Bereich der Trennmittelschicht. Die mit Gold beschichteten Sensorfelder hatten einen Durchmesser von 110 μm . Die tatsächlich runden Felder erscheinen in der Abbildung oval, was auf eine Verkipfung in der Abbildungsoptik zurückzuführen ist. Der Graph in der
20 unteren Hälfte von Fig. 7 zeigt die Reflektivität entlang der angegebenen Schnittlinie, außerhalb der SPR-Resonanz. Aufgetragen sind Messungen für drei verschiedene Titan Schichtdicken: 10 nm, 20 nm und 100 nm sowie für Germanium in der Dicke 100 nm. Man erkennt, dass eine
25 Trennmittelschichtdicke von 100 nm die geringste Reflektivität bewirkt (ca. 20%), so dass dies eine bevorzugte Schichtdicke ist, und dass Germanium einen etwas besseren Kontrast liefert als Titan.

30 Figur 8 zeigt das Ergebnis konkreter SPR-Messungen an den in Zusammenhang mit Fig. 7 beschriebenen Ausführungen der Erfindung. Gezeigt sind die Ergebnisse von Bindungsexperimenten mit Biosensoren bei denen Biotin auf den

Sensorfeldern immobilisiert wurde. Die gestrichelten Resonanzkurven sind in Benetzung mit einem Referenzpuffer entstanden. Die ausgezogenen Kurven sind nach der Inkubation mit Avidin, einem bekannten Rezeptor von Biotin, aufgenommen worden. Die Verschiebung der Resonanzkurven nimmt linear mit der Menge von gebundenen Avidin zu. Überraschenderweise wurde bei den Sensoren mit Titan als absorbierende Schicht ein deutlich höheres Signal gemessen als bei den Sensoren mit Germanium, obwohl der Kontrast mit Germanium besser war (vgl. Fig. 7). Dies ist vermutlich auf eine höhere Biokompatibilität des Titans zurückzuführen.

Fig. 9 zeigt Reflexionsstärkemessungen für Sensoranordnungen, bei welchen die Trennmittelschicht aus Silizium bestand. Der obere Graph zeigt Ergebnisse gegenüber Luft, d.h. auf der Oberfläche der Sensoranordnung befand sich Luft. Es wurden Sensoren mit 50, 200 und 400 und 800nm Trennmittelschichtdicke hergestellt, und deren Reflexionsspektrum in der SPR-Apparatur zwischen 750 und 850nm vermessen. Es wurden auch Messungen gegenüber Wasser gemacht, d.h. auf der Oberfläche der Sensoranordnung befand sich Wasser, und der untere Graph zeigt das Verhältnis der gemessenen Reflexionsstärken. Man erkennt, dass bei 800nm Si zwar die Reflexion gegenüber Luft unter 10% fällt, aber dann das Verhältnis von Reflexion in Wasser gegenüber der Reflexion in Luft signifikant variiert. Das bedeutet, dass ein Teil des Lichtes durch die gesamte Si-Schicht hindurchdringt und von dort zurückreflektiert wird, aufgrund des geringen Extinktionskoeffizienten von Si. Damit erfüllt Si nicht die Voraussetzungen der vorliegenden Erfindung für Trennmittelschichtdicken kleiner 1 μm .

Erfindungsgemäß lässt sich jedoch Si in einer Zweischichtstruktur verwenden, bei welcher Si aufgrund seiner geringen Reflektivität als erste Schicht 13.11 verwendet wird (siehe Fig. 13), und ein Material mit geringer Transmission, z.B. Titan als zweite Schicht 13.12 verwendet wird. Man

kombiniert also Si und Titan, um sowohl geringe Reflektivität (Si) als auch geringe Transmission (Ti) zu bekommen. Fig. 10 zeigt Reflexionsstärkemessungen für verschiedene Si/Ti-Kombinationen, wobei der obere Graph ähnlich wie in Fig. 9 die Reflexionsstärke gegenüber Luft zeigt, und der untere Graph das Verhältnis zwischen der Reflexionsstärke gegenüber Wasser und gegenüber Luft.

Bei einer gut realisierbaren Schichtdicke für Si von 400nm wurden zusätzlich unterschiedliche Dicken von Ti (20, 70, 200nm) aufgedampft. Zum Vergleich ist auch 200nm Ti alleine eingezeichnet, wobei damit etwa 20% Reflektivität erreicht wird. Man sieht, dass bei der Kombination Si=400nm und Ti=200nm die Reflexion unter 10% fällt, und gleichzeitig das Verhältnis Reflexion in Wasser zur Reflexion in Luft sich nicht ändert.

Es ist daher bevorzugt, dass in einer Zweischichtstruktur die Kombination Si=400nm und Ti=200nm gewählt wird, um ein gut realisierbares Schichtsystem zu erhalten, welches im übrigen besonders biokompatibel ist, da Ti eine gute Biokompatibilität hat.

Überraschenderweise zeigte sich bei dünnen Schichten, dass das Verhältnis der Reflektivität der Trennmittelschicht gegenüber Luft und gegenüber Wasser wichtig ist, da dieses Verhältnis als Überlagerung bei der Datenaufnahme der SPR-Spektren beobachtet wird. Variiert dieses Verhältnis über die Wellenlänge, wie z.B. in Fig. 9 für 800 nm Si, so wird später im SPR Spektrum ein "buckelartiger" Spektralverlauf überlagert, was zu Artefakten bei der Auswertung der SPR Verschiebungen führt.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Miniaturisierung von Sensoranordnungen, neben der Eingangs erwähnten Blasenbildung und der Unterätzung, ist das präzise Aufbringen der zu messenden Proben auf die Sensorfelder, was auch als Spotting

bezeichnet wird. Bekannt ist das Absetzen kleiner Tröpfchen mittels Stahlnadeln auf Glas-Objektträger bei sogenannten DNA-Chips.

- 5 Bei den erfindungsgemäßen Sensoranordnungen mit Sensorfeldabmessungen kleiner 100 μm ist aber eine Positionierungsgenauigkeit von besser 10% anzustreben, also kleiner 10 μm . Dies ist bei dem bekannten Spotting von DNA-Chips nicht möglich.

10

- Gegenüber dem Spotting von DNA-Chips ist weiterhin zu beachten, dass zum Spotting von chemischen Mikroarrays die Eintauchnadeln, z.B. Stahlnadeln eine Verweildauer von einigen Sekunden auf dem Sensorfeld benötigen, damit die Reagenzien in dem Tropfen mit der aktiven Oberfläche abreagieren und nicht etwa elektrostatisch abwandern. Da weiterhin insgesamt einige 1000 Tropfen pro Chip untergebracht werden sollen, und das Spotting in endlicher Zeit beendet sein soll, ist es wünschenswert eine Technik mit hoher Parallelität des Spotting-Geräts zu entwickeln. Das wiederum erfordert, dass die Vorlageplatten aus denen die Tropfen entnommen werden, in höherer Dichte als in den bekannten 384er Platten (Raster 4,5mm) untergebracht sind, weil sonst bei einer Chipgröße von 27x18 mm nur 24 Stahlnadeln benutzt werden könnten.

25

- Zur Realisierung der gewünschten Positioniergenauigkeit wurden die Toleranzen bei der Fertigung von Nadel und Nadelführung eng gewählt. Fig. 11 zeigt schematisch solche Nadeln 11.1, die in einem Träger 11.2 mit Bohrungen zur Aufnahme der Nadeln gehalten werden. Die Nadeln werden z.B. durch spanende Bearbeitung und Schleifen hergestellt und die Spitzen 11.3 der Nadeln verjüngen sich auf 100 μm Durchmesser. Damit sich die Nadel bei dem Drehvorgang nicht verbiegt, wurde ein harter Werkstoff (Wolframkarbid) gewählt, der üblicherweise zur Werkzeugherstellung benutzt wird. Die

30

35

Nadelführung 11.2 wurde in der erforderlichen Präzision in Aluminium hergestellt.

Um eine hohe Dichte der Kavitäten bzw. Wells in Vorlageplatten zu erreichen, wurde zunächst die Verwendung von 1536er Mikrotiterplatten versucht. Das Resultat ist, dass die Nadeln 12.1 (siehe Figur 12 I) mit der Wandung 12.2 der Kavität einen Kapillarspalt 12.4 ausbilden, der nach einigen Eintauchvorgängen dazu führt, dass die Flüssigkeit 12.3 nicht mehr am Boden der Kavität befindlich ist, sondern in Tröpfchenform 12.5 an der Wandung der Kavität klebt (Bild 12 IC).

Eine denkbare Lösung ist es, die Nadel am Schaft dünner zu gestalten, um den Kapillarspalt zu erhöhen, somit den Transfer der Flüssigkeit vom Boden der Kavität auf die Wandung zu vermindern. Dies ist jedoch aufgrund der gewünschten Positionierungsgenauigkeit nicht möglich, da ein dünnerer Schaftdurchmesser zu stärkerer Verbiegung führt.

Zum Aufbringen von Flüssigkeitsproben 12.3 auf eine Sensoranordnung (13.1, siehe Fig. 13) mit einer Vielzahl von Sensorfeldern, welche in einem in einer Ebene liegenden Raster angeordnet sind, wird vorgeschlagen die Flüssigkeitstropfen 12.10 (siehe Fig. 12 II) auf eine Anordnung von in einer Ebene liegenden Flüssigkeitsaufnahmebereichen 12.9 aufzubringen. Dies ist eine Form von Umkopieren oder Reformatting. Dabei ist jeder Flüssigkeitsaufnahmebereich 12.9 von einem Flüssigkeitsabstoßungsbereich 12.8 umgeben, der aus einem die Flüssigkeitstropfen abstoßenden Material besteht, so dass Flüssigkeitsproben in Form von Tropfen mit variablem Durchmesser in den Flüssigkeitsaufnahmebereichen 12.9 gehalten werden. Die Flüssigkeitsaufnahmebereiche 12.9 sind

in einem mit dem Raster der Sensorfelder kompatiblen Raster vorgesehen.

Hierzu können die Flüssigkeiten z.B. mit relativ dicken Nadeln aus den 384er Mikrotiterplatte herausgeholt werden, wobei bei diesen großen Kavitäten der Kapillareffekt noch keine Rolle spielt, und auf eine Glasplatte abgesetzt, die mit Teflon®-Lack umrandete Felder besitzt. Die Flüssigkeit stößt sich von der Teflonumrandung ab und wird in Tropfenform gehalten, wie in Fig. 12 IIA gezeigt.

Um die Tropfen 12.10 zu übertragen wird die Anordnung von Übertragungsstiften 12.1 in die Flüssigkeitstropfen 12.10 auf den Flüssigkeitsaufnahmebereichen 12.9 eingetaucht, um die Spitzen 12.6 der Übertragungsstifte zu benetzen. Dabei sind die Übertragungsstifte 12.1 in einem mit dem Raster der Sensorfelder kompatiblen Raster vorgesehen, z.B. dem gleichen Raster oder einem Unterraster. Dadurch ist eine hochparallele Übertragung möglich. Dann werden die benetzten Übertragungsstifte aus den Flüssigkeitstropfen herausgezogen und über die Sensoranordnung bewegt. Schließlich werden die benetzten Übertragungsstifte über den Sensorfeldern abgesenkt, um die Flüssigkeit an den benetzten Übertragungsstiften mit den Sensorfeldern in Berührung zu bringen.

Aufgrund der Möglichkeit der Tropfen sich auszudehnen, treten keine Probleme mit Kapillarkräften auf, und aufgrund der Flüssigkeitsabstoßung durch Material 12.8 geschieht eine vollständige und unproblematische Benetzung der Stifte, die wiederum ausreichend dick sein können, um die gewünschte Positionierungsgenauigkeit zu gewährleisten. Vorzugsweise erheben sich die Flüssigkeitsabstoßungsbereiche 12.8 gegenüber der Ebene der Flüssigkeitsaufnahmebereiche 12.9 um

maximal 200 μm , bevorzugt um nur 100 μm und besonders bevorzugt um nur 30 μm . Es ist damit bevorzugt, dass die Anordnung der Flüssigkeitsaufnahmebereiche möglichst flach ist.

5

10

Ansprüche

1. Sensoranordnung (13.1) mit einem strahlungsleitenden Substrat (13.9), das eine erste und eine zweite
5 Oberfläche (13.2, 13.3) aufweist, wobei die erste Oberfläche (13.2) eine Strahlungsdurchtrittsfläche ist, durch welche Strahlung eines vorgegebenen Wellenlängenbereichs in das Substrat (13.9) eingekoppelt bzw. aus dem Substrat (13.9) ausgekoppelt werden kann,
10 und auf der zweiten Oberfläche (13.3)
- eine Vielzahl von Sensorfeldern (13.4) vorgesehen sind, welche ausgebildet sind, um aus dem Substrat (13.9) kommende Strahlung des vorgegebenen Wellenlängenbereichs, die in einem vorbestimmten
15 Winkelbereich einfällt, zu reflektieren, sowie
- Trennbereiche (13.5) zur Trennung der einzelnen Sensorfelder (13.4) von den jeweils benachbarten Sensorfeldern (13.4), wobei die Trennbereiche (13.5) ausgebildet sind aus dem Substrat (13.9) kommende
20 Strahlung des vorgegebenen Wellenlängenbereichs, die in dem vorbestimmten Winkelbereich einfällt, zu absorbieren, um in der an den Sensorfeldern (13.4) reflektierten Strahlung einen Kontrast zwischen den Sensorfeldern (13.4) und den Trennbereichen (13.5) zu
25 erzeugen, wobei die Trennbereiche (13.5) durch eine Trennmittelschicht (13.10) auf der zweiten Oberfläche (13.3) des Substrats (13.9) gebildet sind,

dadurch gekennzeichnet, dass

30 die Trennmittelschicht (13.10) zumindest in einem ersten Bereich (13.8), der an die Grenzfläche zwischen der Trennmittelschicht (13.10) und dem Substrat (13.9) grenzt, für aus dem Substrat kommende Strahlung des
35 vorgegebenen Wellenlängenbereichs, die in dem vorbestimmten Winkelbereich einfällt, an der Grenzfläche

zwischen der Trennmittelschicht (13.10) und dem Substrat (13.9) eine Reflektivität kleiner 0,5 bewirkt, und

5 die Trennmittelschicht (13.10) zumindest in einem zweiten Bereich (13.7), der über dem ersten Bereich (13.8) auf der dem Substrat (13.9) abgewandten Seite liegt, für Strahlung des vorgegebenen Wellenlängenbereichs eine Extinktion größer 0,95 bewirkt.

10

2. Sensoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der erste und der zweite Bereich (13.7, 13.8) zu einer einheitlichen Schicht (13.10) gehören.

15

3. Sensoranordnung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die einheitliche Schicht (13.10) Titan oder Germanium umfasst.

20

4. Sensoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Bereich (13.8) zu einer ersten, von der Trennmittelschicht (13.10) umfassten Schicht (13.11) gehört, und der zweite Bereich (13.7) zu einer zweiten, von der Trennmittelschicht (13.10) umfassten und von der ersten Schicht (13.11) verschiedenen Schicht (13.12) gehört.

25

5. Sensoranordnung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die erste Schicht (13.11) Silizium oder Germanium umfasst.

30

6. Sensoranordnung nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass die zweite Schicht (13.12) Germanium oder ein Metall umfasst, vorzugsweise Titan oder Chrom.

35

7. Sensoranordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der erste und zweite

Bereich (13.8, 13.7) jeweils eine Dicke (D) von höchstens 1 μm aufweisen.

- 5 8. Sensoranordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Trennmittelschicht (13.10) eine Dicke (D) von höchstens 1 μm aufweist.
- 10 9. Sensoranordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der zweite Bereich (13.7) eine Dicke (D) von mehr als 70 nm, vorzugsweise von mehr als 200 nm aufweist.
- 15 10. Sensoranordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Bereich (13.8) eine Dicke (D) von mehr als 10 nm, vorzugsweise von mehr als 20 nm aufweist.
- 20 11. Sensoranordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass der erste und zweite Bereich (13.8, 13.7) zusammen eine Dicke (D) von mindestens 80 nm aufweist, vorzugsweise von mindestens 100 nm und besonders bevorzugt von mindestens 200 nm.
- 25 12. Sensoranordnung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass auf dem Substrat (13.1) mindestens 100, vorzugsweise mindestens 1000 Sensorfelder (13,4) angeordnet sind.
- 30 13. Sensoranordnung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Sensorfelder (13.4) jeweils eine Flächenausdehnung von kleiner oder gleich $6.2 \times 10^{-4} \text{ cm}^2$ haben.
- 35 14. Sensoranordnung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Sensorfelder (13.4) eine Flächendichte von größer oder gleich 250 Felder pro cm^2 hat.

15. Sensoranordnung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Substrat (13.9) als flaches Plättchen ausgebildet ist.
- 5
16. Sensoranordnung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das flache Plättchen eine Gesamtfläche von kleiner oder gleich 20 cm² hat.
- 10
17. Sensoranordnung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Sensorfelder (13.4) eine SPR-geeignete Schicht (13.6) umfassen.
18. Optische Messanordnung, umfassend:
- 15
- eine Sensoranordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 17,
- ein optisches Mittel (2.11, 2.12) zum Einkoppeln von Strahlung des vorgegebenen Wellenlängenbereichs in das Substrat (13.9) der Sensoranordnung durch die erste
- 20
- Oberfläche (13.2), mit einem Winkel innerhalb des vorbestimmten Winkelbereichs, und zum Auskoppeln der von den Sensorfeldern (13.4) reflektierten Strahlung,
- 25
- eine Strahlungsquelle, um dem optischen Mittel Strahlung des vorgegebenen Wellenlängenbereichs zuzuführen, und
- einen Detektor, der angeordnet ist, um die aus dem optischen Mittel ausgekoppelte und von den Sensorfeldern
- 30
- (13.4) reflektierte Strahlung zu erfassen.
19. Verfahren zur Herstellung einer Sensoranordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, umfassend den Schritt:
- 35
- Bildung einer Trennmittelschicht (13.10) auf dem Substrat (13.9), so dass freie Bereiche entstehen, welche Sensorfelder (13.4) definieren, wobei das

Aufbringen der Trennmittelschicht (13.9) durch Aufdampfen erfolgt.

20. Verfahren nach Anspruch 19, umfassend den weiteren
5 Schritt des Aufbringens einer SPR-geeigneten Schicht (13.6) zumindest in den freien Bereichen, um die Sensorfelder (13.4) zu bilden.

21. Verfahren nach Anspruch 19 oder 20, dadurch
10 gekennzeichnet, dass der Schritt zur Bildung der Trennmittelschicht (13.10) umfasst

Aufbringen einer strukturierbaren Lackschicht (6.3) auf dem Substrat (6.4);

15

Strukturieren der Lackschicht (6.3), um die freien Bereiche zu definieren, und Entfernen des Lacks derart, dass nur an den Stellen der freien Bereiche Lack verbleibt

20

Aufdampfen eines oder mehr erster Materialien zur Bildung des ersten Bereichs (13.8) und anschließend eines oder mehr zweiter Materialien zur Bildung des zweiten Bereichs (13.7); und

25

Durchführen eines Lift-Off, um den an den freien Bereichen befindlichen und beschichteten Lack abzuheben, so dass an den freien Bereichen das Substrat freigelegt wird.

30

22. Verfahren nach Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass der Schritt zur Bildung der Trennmittelschicht (13.10) umfasst:

Aufbringen einer strukturierten Lackschicht mittel Siebdrucktechnik;

5 Aufdampfen eines oder mehr erster Materialien zur Bildung des ersten Bereichs (13.8) und anschließend eines oder mehr zweiter Materialien zur Bildung des zweiten Bereichs (13.7);

10 Durchführen eines Lift-Off, um den an den freien Bereichen befindlichen und beschichteten Lack abzuheben, so dass an den freien Bereichen das Substrat freigelegt wird.

15 23. Verfahren nach Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass der Schritt zur Bildung der Trennmittelschicht (13.10) umfasst:

20 Aufdampfen des Trennmittelmaterials homogen über dem ganzen Substrat (6.4);

Schützen der späteren Trennbereiche mittels strukturierbarem Lack;

25 Freilegen der Sensorfelder durch selektives Ätzen und Ablösen des Schutzlacks.

30 24. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass der Schritt zum Aufbringen einer SPR-geeigneten Schicht (13.6) umfasst:

Aufdampfen einer SPR-geeigneten Schicht (13.6), vorzugsweise aus Gold, auf die freien Bereiche und die Trennmittelschicht.

25. Verfahren zum Aufbringen von Flüssigkeitsproben (12.3) auf eine Sensoranordnung (13.1) mit einer Vielzahl von Sensorfeldern (13.4), welche in einem in einer Ebene
5 liegenden Raster angeordnet sind, umfassend:

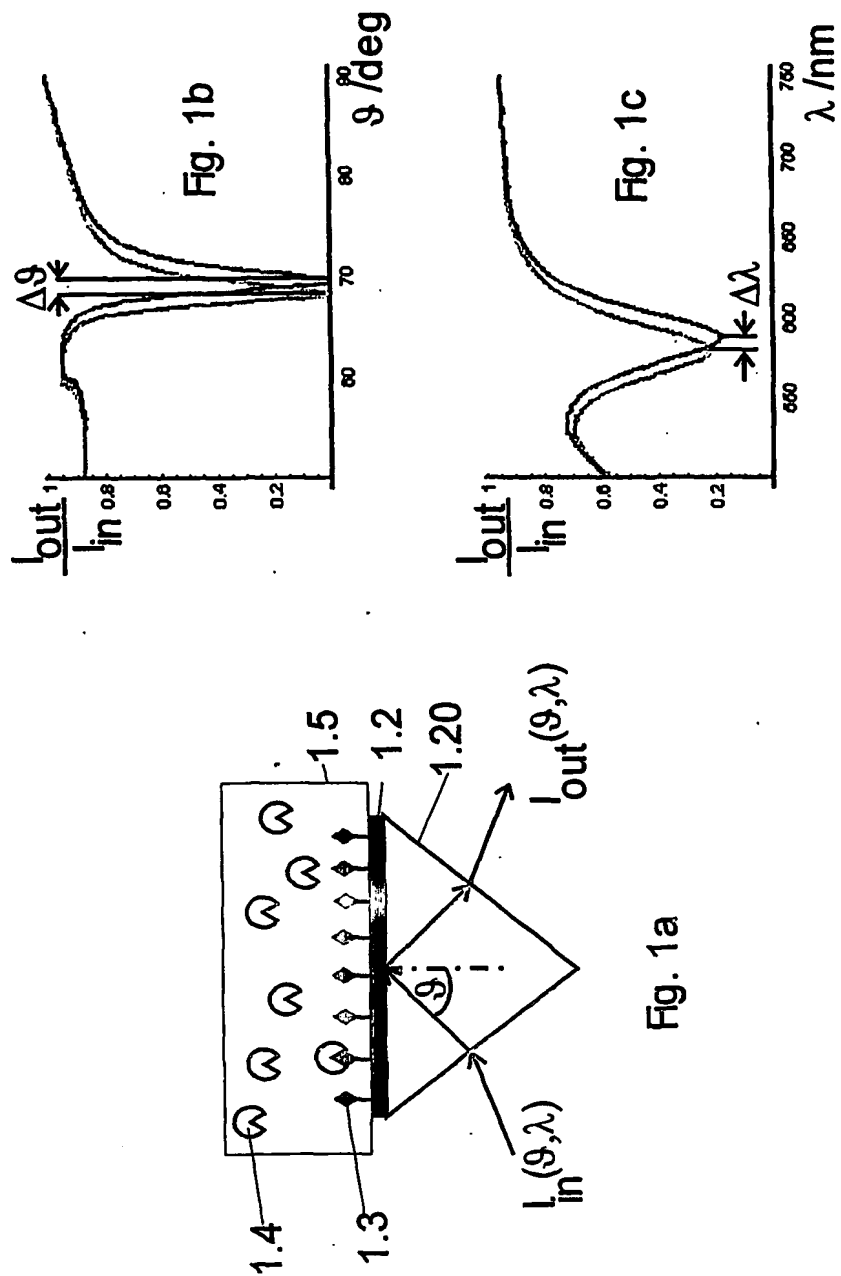
Aufbringen von Flüssigkeitstropfen (12.10) auf eine Anordnung von in einer Ebene liegenden Flüssigkeitsaufnahmebereichen (12.9), wobei jeder
10 Flüssigkeitsaufnahmebereich (12.9) von einem Flüssigkeitsabstoßungsbereich (12.8) umgeben ist, der aus einem die Flüssigkeitstropfen abstoßenden Material besteht, so dass Flüssigkeitsproben in Form von Tropfen mit
variablen Durchmesser in den
15 Flüssigkeitsaufnahmebereichen (12.9) gehalten werden, wobei die Flüssigkeitsaufnahmebereiche (12.9) in einem mit dem Raster der Sensorfelder (13.4) kompatiblen Raster vorgesehen sind;

20 Eintauchen einer Anordnung von Übertragungsstiften (12.1) in die Flüssigkeitstropfen (12.10) auf den Flüssigkeitsaufnahmebereichen (12.9), um die Spitzen (12.6) der Übertragungsstifte (12.1) zu benetzen, wobei die Übertragungsstifte (12.1) in einem mit dem Raster
25 der Sensorfelder kompatiblen Raster vorgesehen sind;

Herausziehen der benetzten Übertragungsstifte (12.1) aus den Flüssigkeitstropfen (12.10);

30 Absenken der benetzten Übertragungsstifte (12.1) über den Sensorfeldern (13.4), um die Flüssigkeit an den benetzten Übertragungsstiften (12.1) mit den Sensorfeldern (13.4) in Berührung zu bringen.

26. Verfahren nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeitsabstoßungsbereiche (12.8) gegenüber der Ebene der Flüssigkeitsaufnahmebereiche (12.9) eine maximale Erhebung von 200 μm aufweisen, bevorzugt von 100 μm und besonders bevorzugt von 30 μm .
27. Verfahren nach Anspruch 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Übertragungsstifte aus Wolframkarbid bestehen.



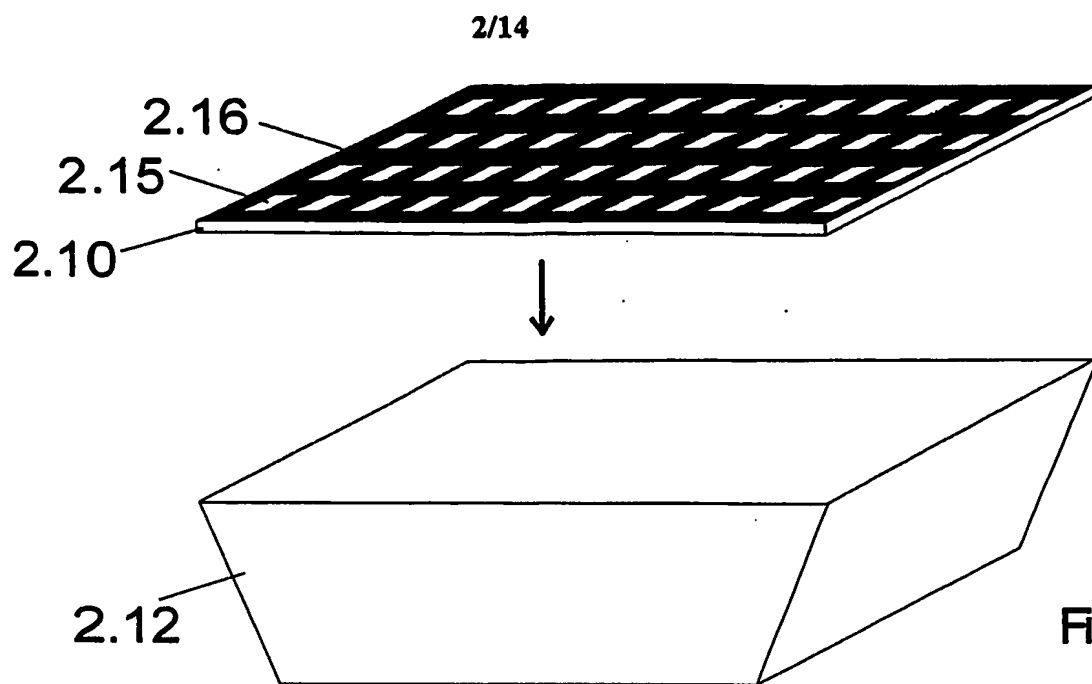


Fig. 2a

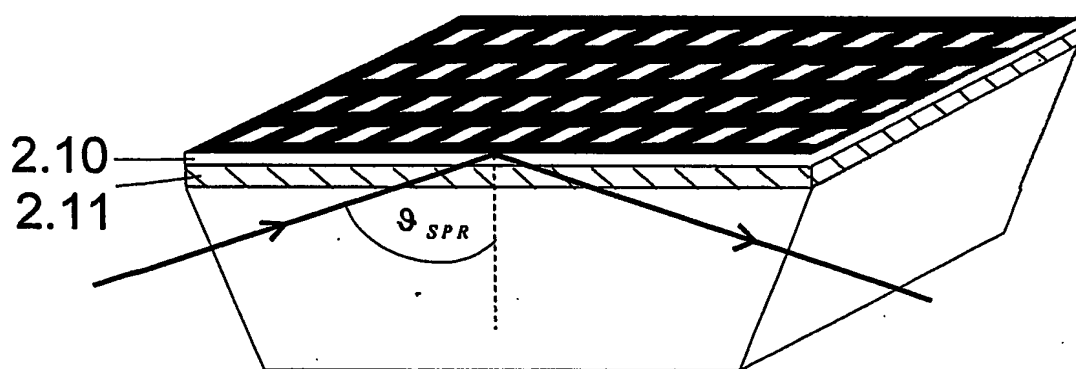


Fig. 2b

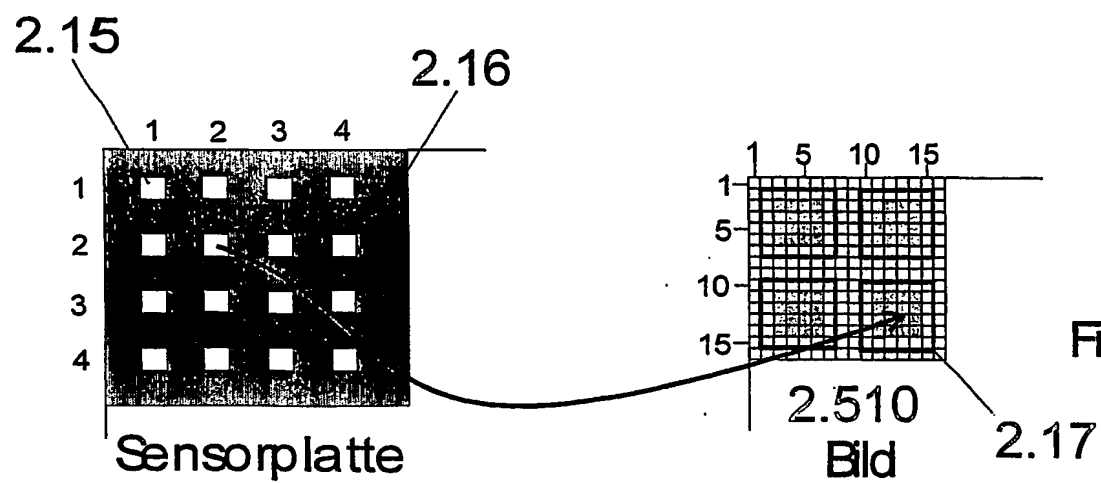


Fig. 2c

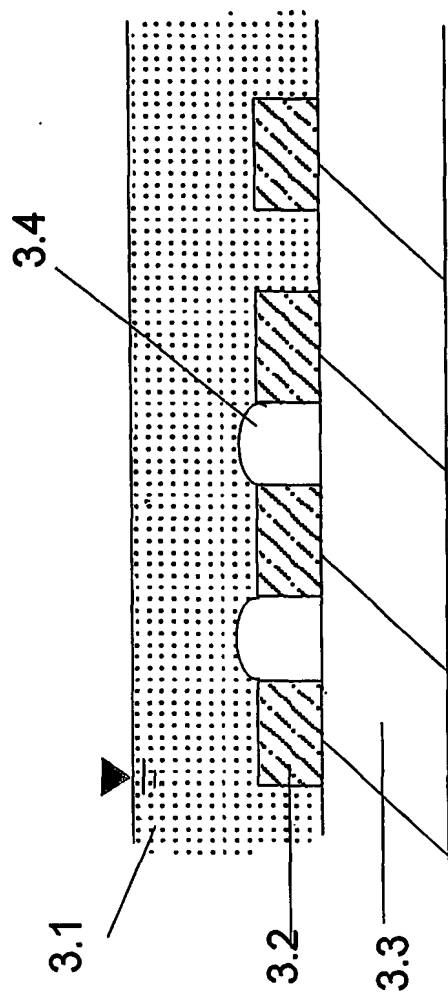


Fig. 3

4/14

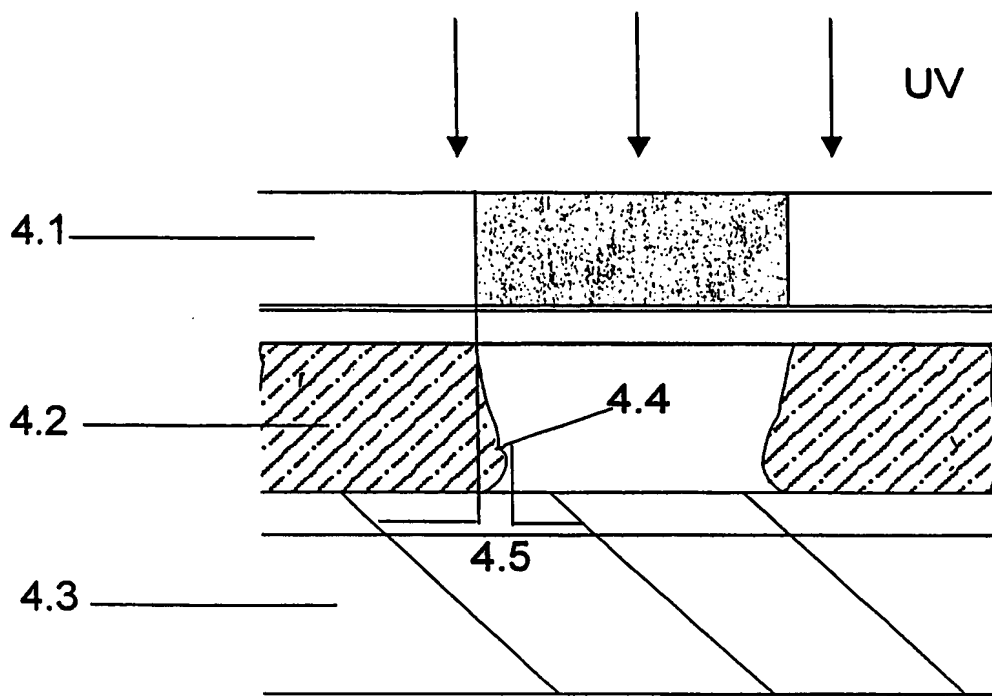


Fig. 4

5/14

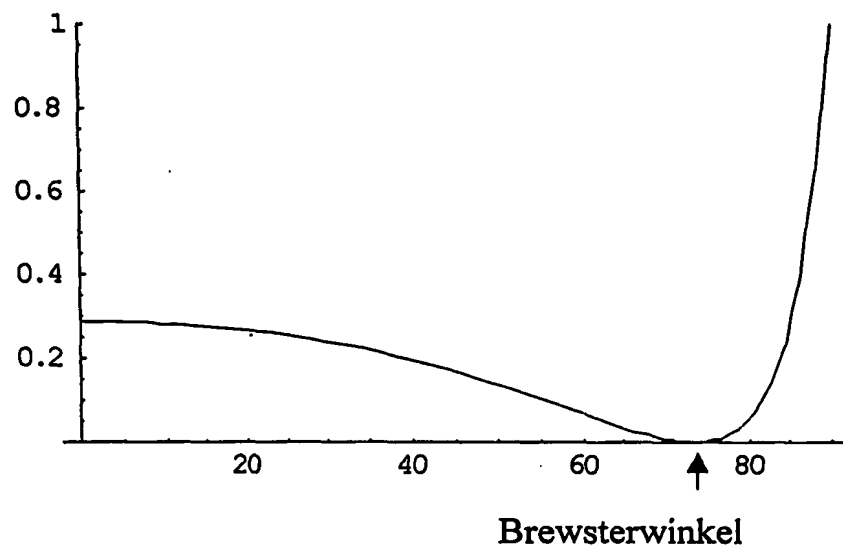


Fig. 5a

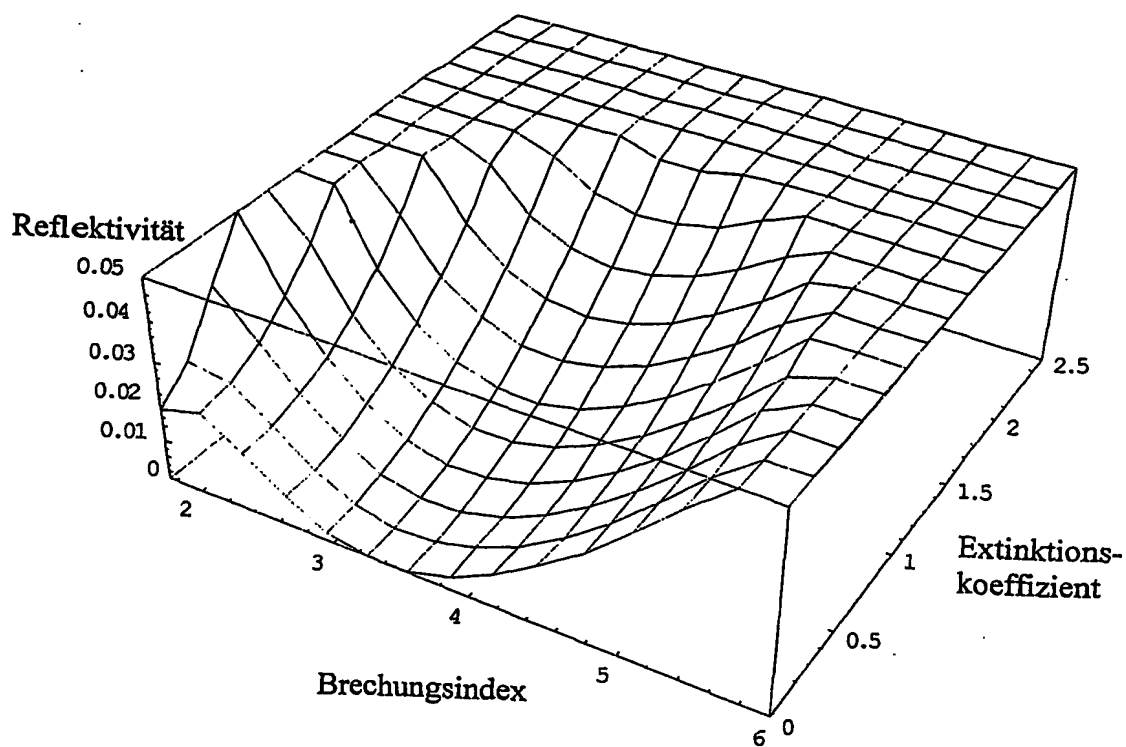


Fig. 5b

6/14

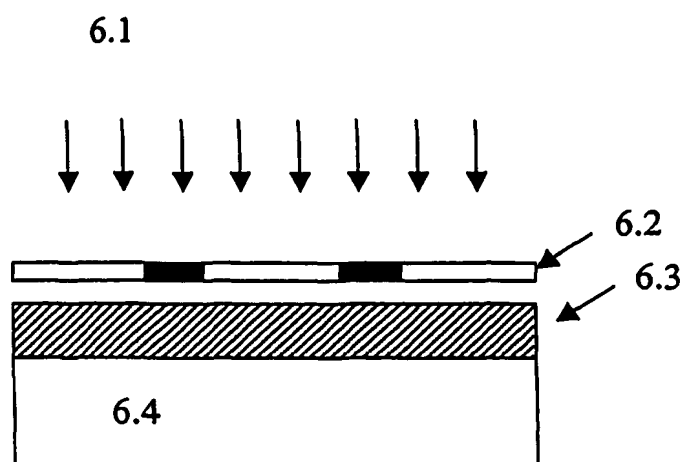


Fig. 6a

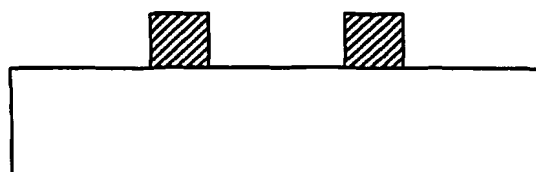


Fig. 6b

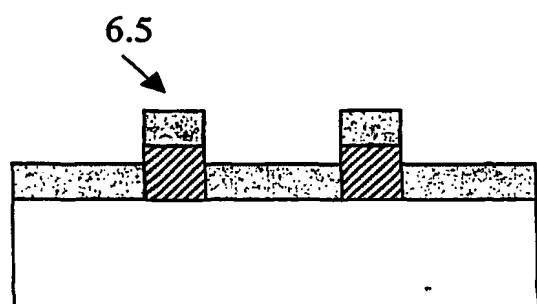


Fig. 6c

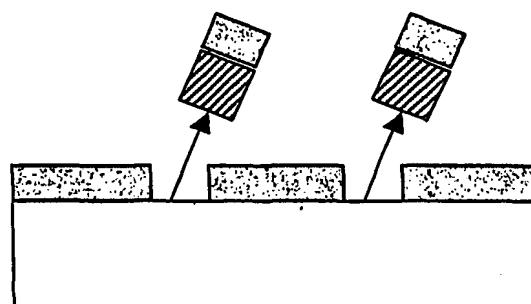


Fig 6d

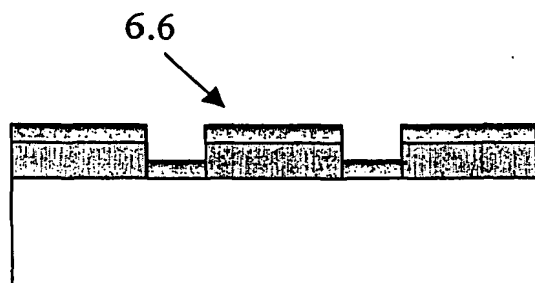


Fig. 6e

7/14

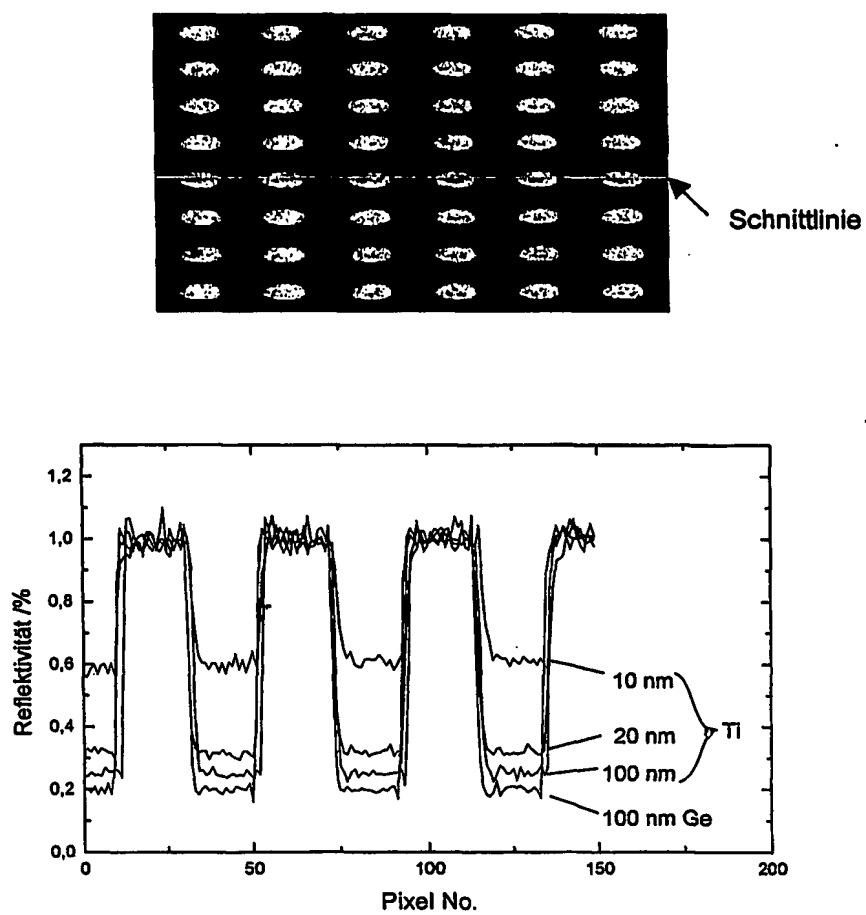


Fig. 7

8/14

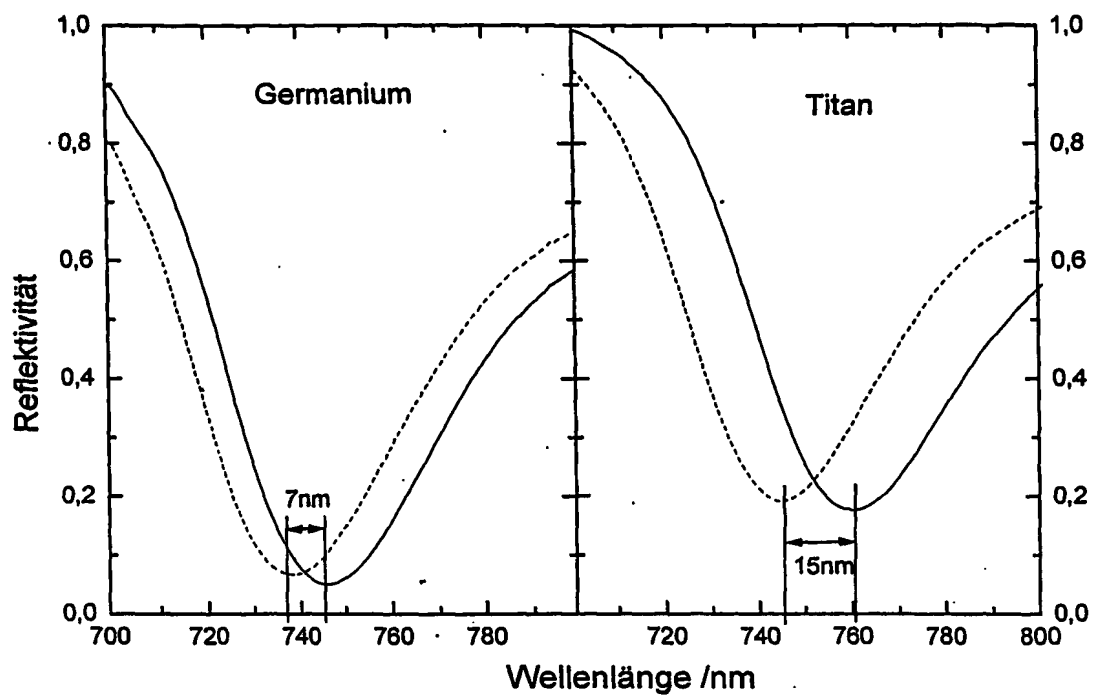


Fig. 8

9/14

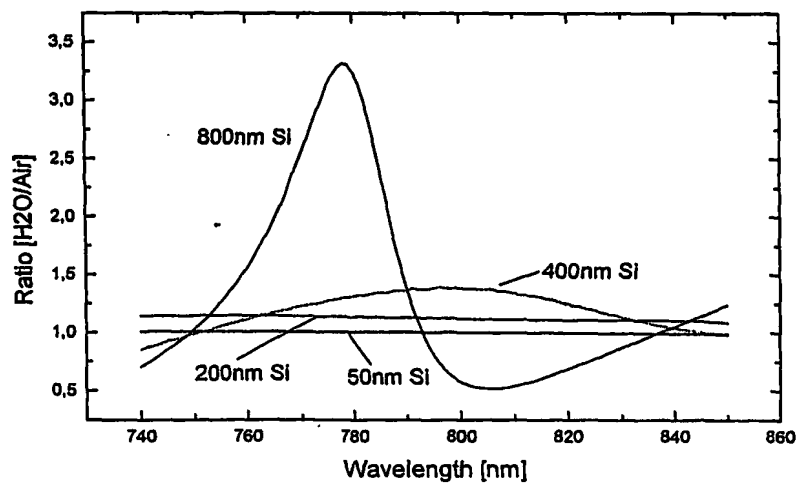
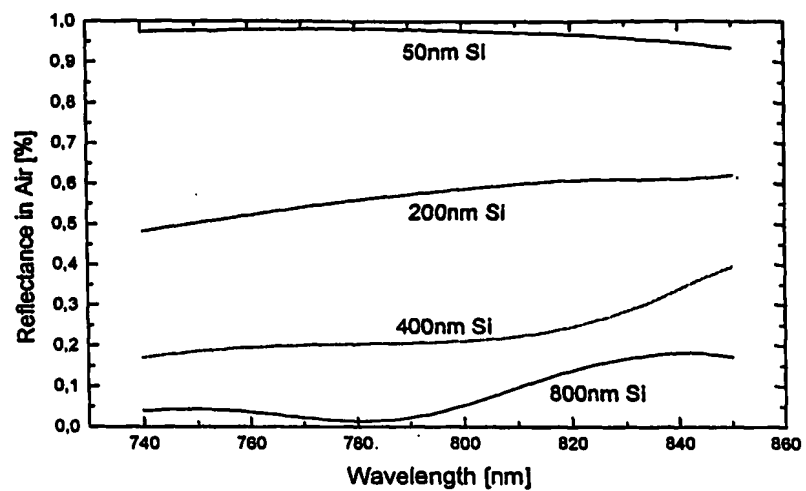


Fig. 9

10/14

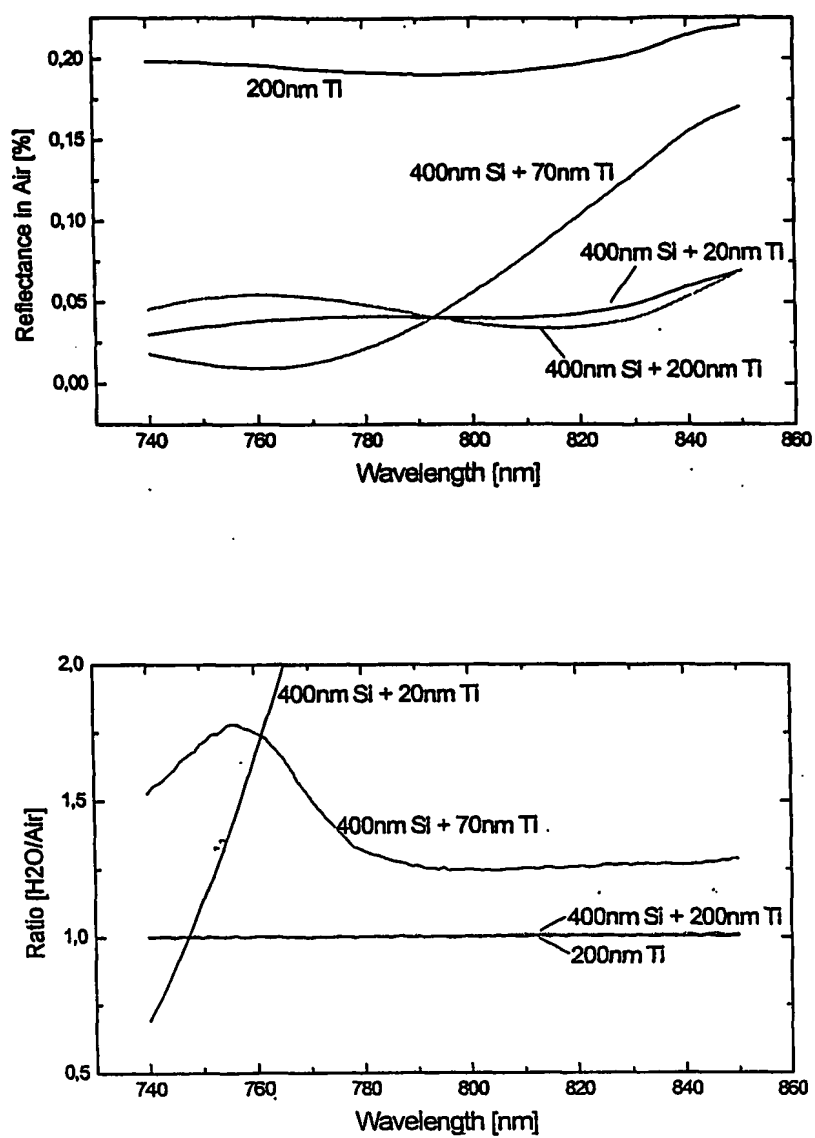


Fig. 10

11/14

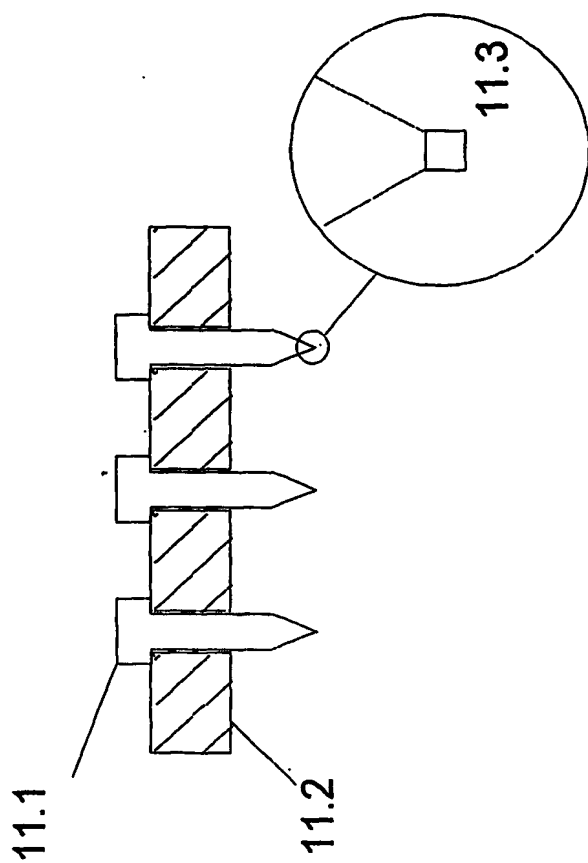


Fig. 11

12/14

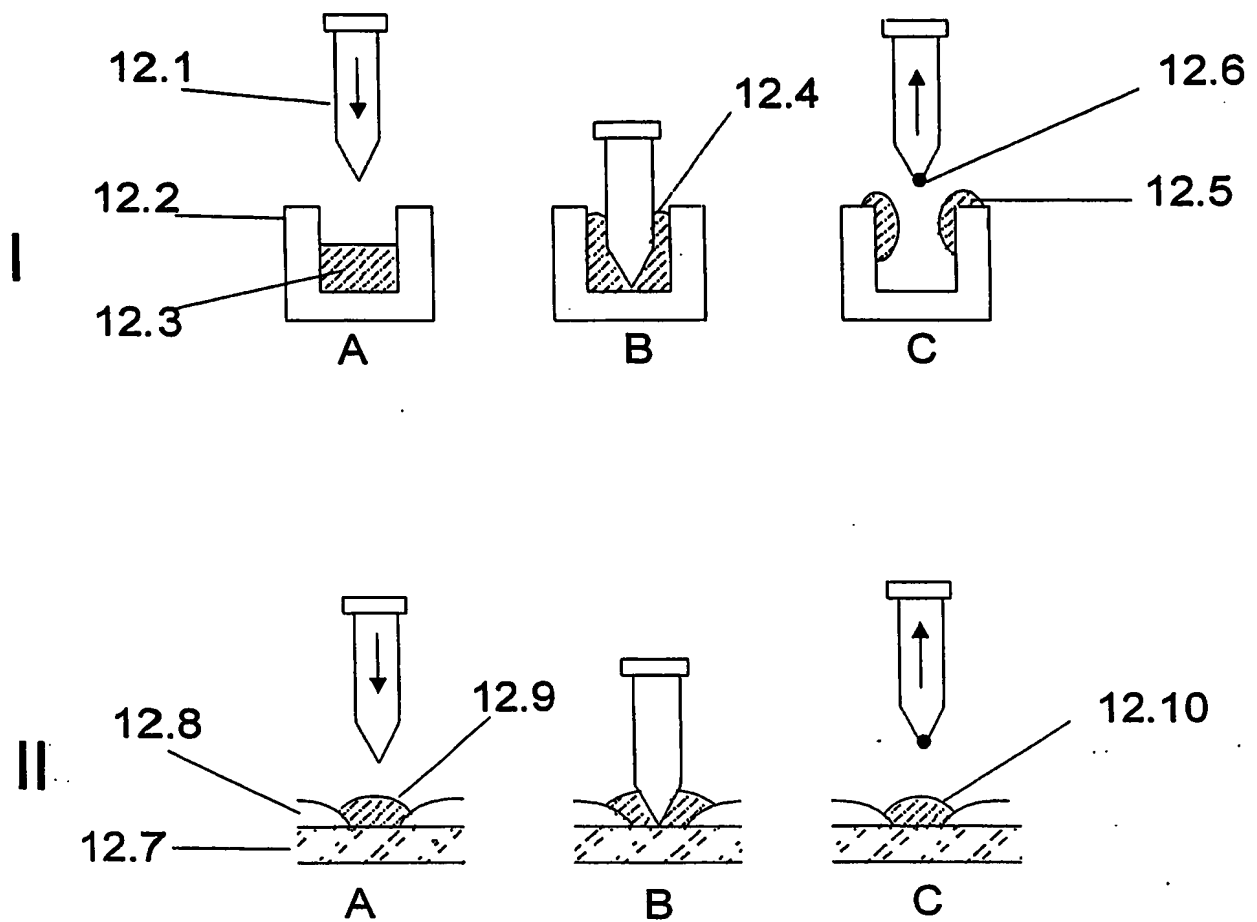


Fig. 12

13/14

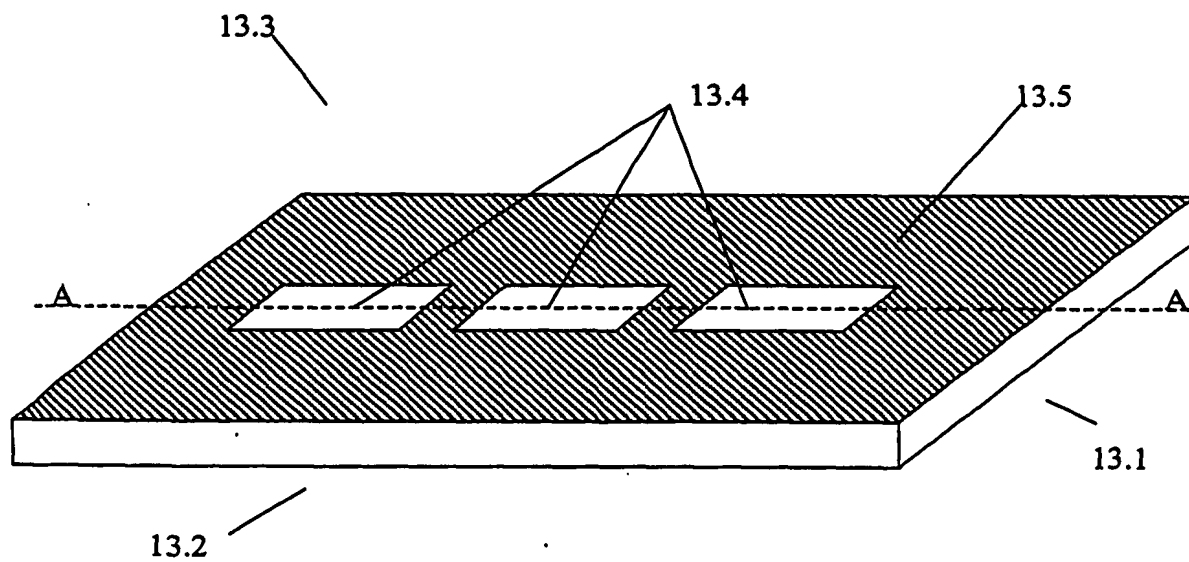


Fig. 13a

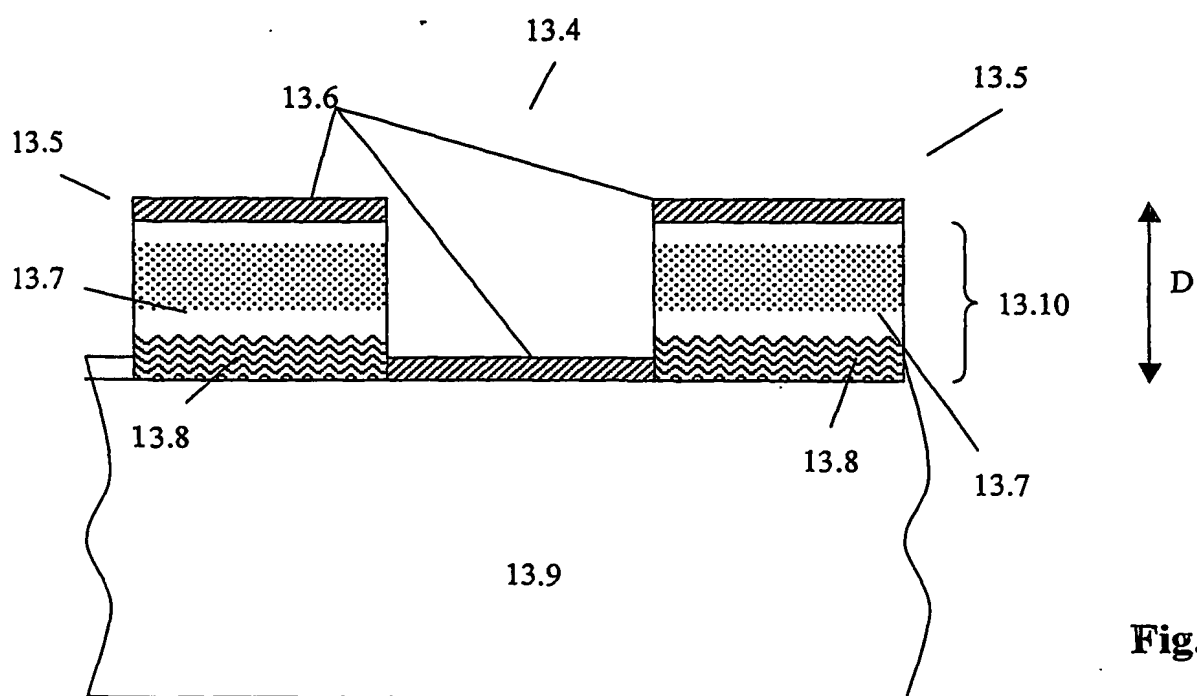


Fig. 13b

14/14

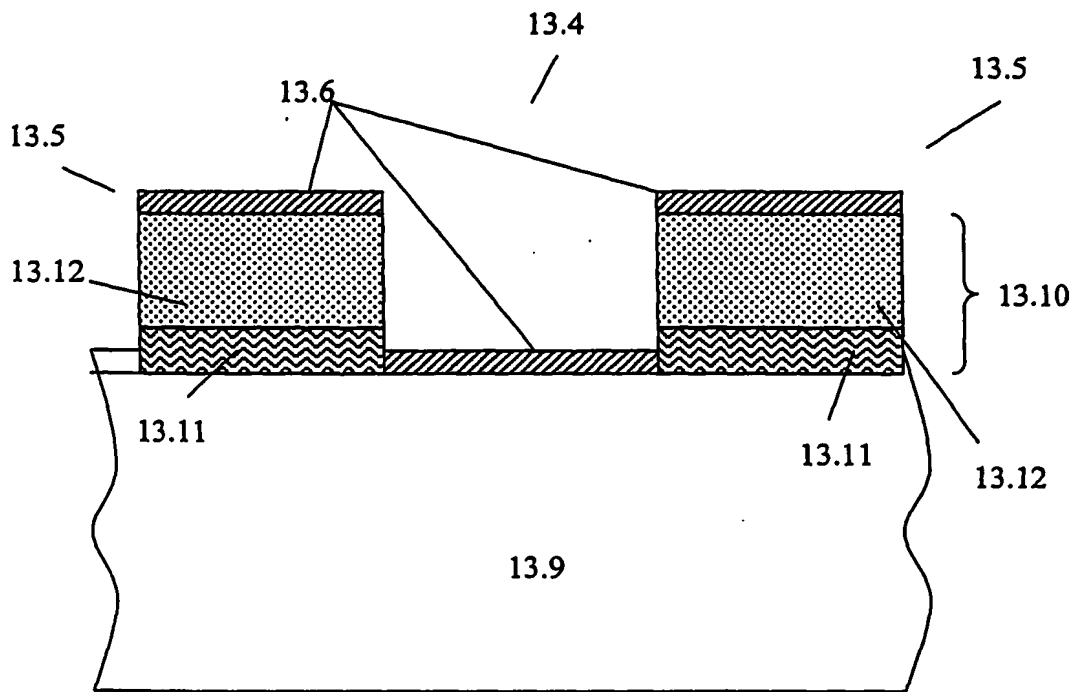


Fig. 13c

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/006702

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N21/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N G02B B01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, INSPEC, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/63256 A (BURKERT KLAUS ; VETTER DIRK (DE); DICKOPF STEFAN (DE); GRAFFINITY PHAR) 30 August 2001 (2001-08-30) cited in the application	1, 2, 12-20, 24
Y	page 11, line 25 - line 35 page 12, line 12 - line 16 page 12, line 24 - page 13, line 4 page 13, line 22 - page 14, line 6 page 14, line 32 - line 36 page 15, line 29 - page 16, line 5 page 17, line 3 - line 4 page 18, line 29 - page 19, line 4 page 21, line 6 - line 19 page 23, line 6 - line 10 figures 2, 4c, 5 ----- -/--	4-11, 21-23, 25-27

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 December 2004

Date of mailing of the international search report

23.12.04

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

D'Alessandro, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/006702

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>US 6 335 142 B1 (CHATON PATRICK ET AL) 1 January 2002 (2002-01-01) column 1, line 22 - line 32 column 1, line 56 - line 59 column 8, line 13 - line 33 figure 8</p>	4-11
Y	<p>EP 1 286 187 A (COHO HOLDINGS LLC) 26 February 2003 (2003-02-26) paragraph '0027! figures 4A, 4B</p>	21-23
Y	<p>US 6 565 813 B1 (GARYANTES TINA) 20 May 2003 (2003-05-20) column 2, line 17 - line 24 column 8, line 63 - column 9, line 10 column 9, line 37 - line 45 column 11, line 24 - line 28 column 23, line 56 - column 24, line 9 column 31, line 23 - line 26</p>	25-27
A	<p>US 2002/057995 A1 (DESIE GUIDO ET AL) 16 May 2002 (2002-05-16) paragraphs '0018!, '0020!, '0021!</p>	25-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/006702

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely:

1. Claims 1-24

Structure for the separating regions in a sensor arrangement with a plurality of sensor fields, and method of producing this sensor arrangement.

2. Claims 25-27

Method of applying fluid samples to a sensor arrangement having a plurality of sensor fields.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/006702

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0163256	A	30-08-2001	DE 10008006 A1	13-09-2001
			DE 10052165 A1	16-05-2002
			AU 4644701 A	03-09-2001
			AU 4644801 A	03-09-2001
			CA 2400828 A1	30-08-2001
			CA 2402608 A1	30-08-2001
			WO 0163256 A1	30-08-2001
			WO 0163257 A1	30-08-2001
			EP 1259796 A1	27-11-2002
			EP 1257809 A1	20-11-2002
			JP 2003524178 T	12-08-2003
			JP 2003524179 T	12-08-2003
			US 2003128364 A1	10-07-2003
			US 2001026943 A1	04-10-2001
US 6335142	B1	01-01-2002	FR 2772141 A1	11-06-1999
			EP 0921419 A1	09-06-1999
			JP 11231128 A	27-08-1999
EP 1286187	A	26-02-2003	CA 2396859 A1	06-02-2003
			EP 1286187 A2	26-02-2003
			US 2003210396 A1	13-11-2003
			US 2003002156 A1	02-01-2003
US 6565813	B1	20-05-2003	US 2004018615 A1	29-01-2004
			CA 2318881 A1	12-08-1999
			EP 1060022 A1	20-12-2000
			JP 2002502955 T	29-01-2002
			WO 9939829 A1	12-08-1999
US 2002057995	A1	16-05-2002	EP 1188481 A2	20-03-2002
			EP 1245278 A2	02-10-2002
			US 2004197236 A1	07-10-2004
			US 2002034616 A1	21-03-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006702

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 G01N21/55

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01N G02B B01L

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, INSPEC, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/63256 A (BURKERT KLAUS ; VETTER DIRK (DE); DICKOPF STEFAN (DE); GRAFFINITY PHAR) 30. August 2001 (2001-08-30) in der Anmeldung erwähnt	1,2, 12-20,24
Y	Seite 11, Zeile 25 - Zeile 35 Seite 12, Zeile 12 - Zeile 16 Seite 12, Zeile 24 - Seite 13, Zeile 4 Seite 13, Zeile 22 - Seite 14, Zeile 6 Seite 14, Zeile 32 - Zeile 36 Seite 15, Zeile 29 - Seite 16, Zeile 5 Seite 17, Zeile 3 - Zeile 4 Seite 18, Zeile 29 - Seite 19, Zeile 4 Seite 21, Zeile 6 - Zeile 19 Seite 23, Zeile 6 - Zeile 10 Abbildungen 2,4c,5 ----- -/-	4-11, 21-23, 25-27



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Dezember 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23.12.04

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

D'Alessandro, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006702

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 6 335 142 B1 (CHATON PATRICK ET AL) 1. Januar 2002 (2002-01-01) Spalte 1, Zeile 22 - Zeile 32 Spalte 1, Zeile 56 - Zeile 59 Spalte 8, Zeile 13 - Zeile 33 Abbildung 8 -----	4-11
Y	EP 1 286 187 A (COHO HOLDINGS LLC) 26. Februar 2003 (2003-02-26) Absatz '0027! Abbildungen 4A, 4B -----	21-23
Y	US 6 565 813 B1 (GARYANTES TINA) 20. Mai 2003 (2003-05-20) Spalte 2, Zeile 17 - Zeile 24 Spalte 8, Zeile 63 - Spalte 9, Zeile 10 Spalte 9, Zeile 37 - Zeile 45 Spalte 11, Zeile 24 - Zeile 28 Spalte 23, Zeile 56 - Spalte 24, Zeile 9 Spalte 31, Zeile 23 - Zeile 26 -----	25-27
A	US 2002/057995 A1 (DESIE GUIDO ET AL) 16. Mai 2002 (2002-05-16) Absätze '0018!, '0020!, '0021! -----	25-27

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-24

Struktur der Trennbereiche in einer Sensoranordnung mit einer Vielzahl von Sensorfeldern, und Verfahren zur Herstellung dieser Sensoranordnung.

2. Ansprüche: 25-27

Verfahren zum Aufbringen von Flüssigkeitsproben auf eine Sensoranordnung mit einer Vielzahl von Sensorfeldern.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006702

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0163256	A	30-08-2001	DE 10008006 A1	13-09-2001
			DE 10052165 A1	16-05-2002
			AU 4644701 A	03-09-2001
			AU 4644801 A	03-09-2001
			CA 2400828 A1	30-08-2001
			CA 2402608 A1	30-08-2001
			WO 0163256 A1	30-08-2001
			WO 0163257 A1	30-08-2001
			EP 1259796 A1	27-11-2002
			EP 1257809 A1	20-11-2002
			JP 2003524178 T	12-08-2003
			JP 2003524179 T	12-08-2003
			US 2003128364 A1	10-07-2003
			US 2001026943 A1	04-10-2001
US 6335142	B1	01-01-2002	FR 2772141 A1	11-06-1999
			EP 0921419 A1	09-06-1999
			JP 11231128 A	27-08-1999
EP 1286187	A	26-02-2003	CA 2396859 A1	06-02-2003
			EP 1286187 A2	26-02-2003
			US 2003210396 A1	13-11-2003
			US 2003002156 A1	02-01-2003
US 6565813	B1	20-05-2003	US 2004018615 A1	29-01-2004
			CA 2318881 A1	12-08-1999
			EP 1060022 A1	20-12-2000
			JP 2002502955 T	29-01-2002
			WO 9939829 A1	12-08-1999
US 2002057995	A1	16-05-2002	EP 1188481 A2	20-03-2002
			EP 1245278 A2	02-10-2002
			US 2004197236 A1	07-10-2004
			US 2002034616 A1	21-03-2002

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.